

ANNEE 1957

N°

836

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

MATOSSY - RAYMOND

YVONNE

née le 14 Septembre 1927 à Pont du Château (PdC)

Présentée et soutenue publiquement le

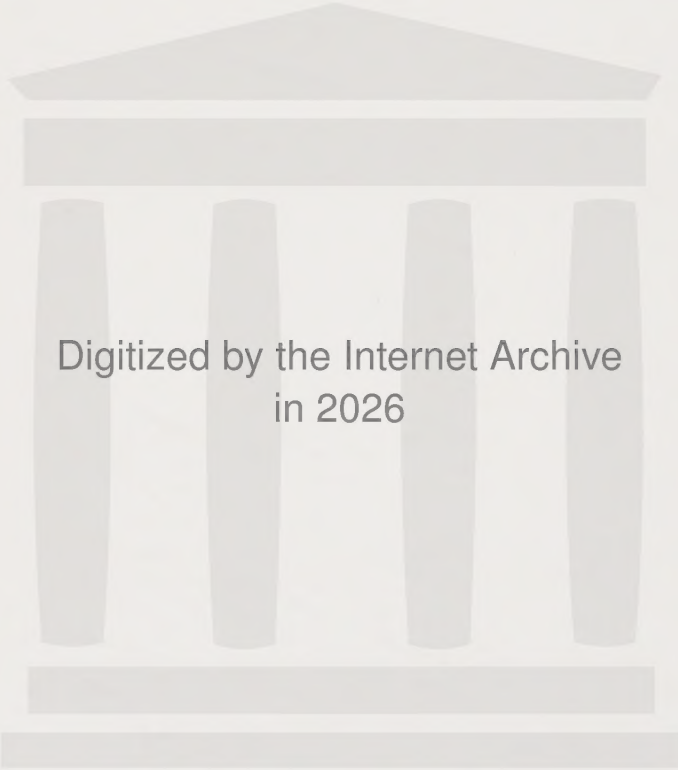
19

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE
du
LUPUS ERYTHÉMATEUX
AIGU DISSÉMINÉ
(Étude Histologique)

Président : DELARUE, Professeur.

VARIA-PRESSE

59, AVENUE DU MAINE — PARIS-XIV^e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

MATOSSY - RAYMOND

née le 14 Septembre 1927 à Pont du Château (PdD)

Présentée et soutenue publiquement le

19

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE
du
LUPUS ERYTHÉMATEUX
AIGU DISSÉMINÉ
(Étude Histologique)

Président : DELARUE, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaumin (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaitre (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	(Beaujon)
	(Cochin)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	(Hôtel-Dieu)
	(Salpêtrière)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	QUENU (J.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire de	MENEGAUX (G.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique gynécologique	GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FEVRE (M.)
Clinique des maladies des enfants	MONOD (R.)
Clinique des maladies infectieuses	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DEGOS (R.)
Clinique des maladies métaboliques	CATHALA (J.)
Clinique des maladies du sang	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	DELAY (J.)
	HAMBURGER (J.)
Cliniques médicales	CHEVALLIER (P.)
	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANCON (L.)
	(Bichat)
	(Broussais)
	(Cochin)
	(Hôtel-Dieu)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DE BRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique PASTEUR	VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	
Clinique de neuro-chirurgie	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	(Baudelocque)
	(Port-Royal)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	RENARD (G.)
Clinique psychiatrique infantile	AUBIN (A.)
Clinique de puériculture	BERNARD (E.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	HEUYER (C.)
Clinique stomatologique	LELONG (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale	DECHAUME (M.)
Clinique urologique	SENEQUE (J.)
Embryologie	LEMAIRE (A.)
Génétique médicale	FEY (B.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	LAMY (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance	SOULIE (P.)
Hygiène et médecine préventive	VERNE (J.)
Médecine légale	TURPIN (R.)
	JOANNON (C.)
	PIEDELIEVRE (R.)

Médecine du Travail	MM.	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.)
Pathologie médicale		DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A), pr.s.ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.) (Mlle P.) GAUTHIER-VILLARS	Pathologie chirurgicale	DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.M.)
Anatomie pathologique	pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) MAURICE (P.) BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHÉ (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PEQUINOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N....
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. CHRISTOL (D.)	Pédiatrie	JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Biochimie médicale	ETTORI (J), pr.s.ch. DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J), pr.s.ch. LEVY (Mlle J) pr.s.ch. BARJETON (D) pr.s.ch. PARROT (J) pr. s:ch.
Biol. médicale	BOURLIERE (F.)	Physiologie	DEJOURS (P.) DJOURNO (A) pr.s.ch. GOUGEROT (L.)
Dermato-Syphil.	DUPERRAT (F.)	Phys. médicale	
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)	Pneumo-Phtisiol.	KREIS (B.)
Histologie	COUJARD (R.) N.... N....	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Hydrologie	CORNET (A.)	Psychiatrie infant.	MICHAUX (L.)
Hygiène	BOYER (J), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Mal. infectieuses.	BASTIN (R.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Médecine légale.	DEROBERT (L) pr.s.ch. GAULTIER (M) HADENGUE (A.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Méd. du travail	ALBAHARY (C.)	Urologie	KUSS (R.)
Neuro-chirurgie.	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)		
Obstétrique	BREGEAT (P.) DESVIGNES (P.)		
Ophtalmologie	JUDET (R.)		
Orthopédie	AUBRY (M.)		
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)		
Parasitologie.	BRUMPT (L.C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.)		

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique neurologique .	DE SEZE (S)
	HUGUIER (J.)		
	LEGER (L.)	Clinique obstétricale .	MAYER (M)
	PADOVANI (P.)	Clin. ophtalmologique .	OFFRET (G)
	ROUX (M.)		
Clinique médicale . .	DREYFUS (Gilbert)	Clinique pédiatrique. .	LAPLANE (R)
	HAGUENAU (J)pr.s.ch.		
	KOURILSKY (R.)	Clin. psychiatrique . .	BARUK (H)
	MARCHAL (G.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur Mlle GOICHON (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A la mémoire de mon grand'père
le Docteur BRIDIER

A mon père
le Docteur RAYMOND
Officier de la Légion d'Honneur
Conseiller Général de Seine-et-Marne.

*Que ce modeste travail
soit un témoignage de
notre gratitude.*

A mon Mari, à mes enfants
à ma Famille, à mes amis

en témoignage de mon affection

A notre Maître
Monsieur le Professeur J. DELARUE
Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin Chef de l'Hospice Paul Brousse
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*qui nous a fait le Grand Honneur
de présider cette Thèse -
En témoignage de notre profond
respect.*

A notre Maître

Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hopital S^t ANTOINE

*son enseignement, ses
Conseils nous ont guidé tout au long de nos
études.*

*En témoignage de notre
profonde admiration.*

A nos Maitres de la Faculté

Mademoiselle le Professeur P. GAUTHIER-VILLARS

Monsieur le Professeur BUSSE

Monsieur le Professeur GOUYGOU

*A qui nous voudrions exprimer
ici notre reconnaissance pour
leur précieux enseignement.*

A Madame le Docteur S. KOURILSKY
Médecin assistant de l'Hopital S^t ANTOINE

*en témoignage de
notre reconnaissance*

A Monsieur le Docteur M. LAQUERRIERE
Médecin Chef de l'Hopital de Melun

*Pour son enseignement
qui a guidé nos pre-
mières années.*

A MES CHEFS DE LABORATOIRE

Monsieur le Docteur R. ROBINEAU

Monsieur le Docteur G. VOISIN

*leurs Conseils éclairés
nous ont grandement aidé
à réaliser ce travail.
Bien amicalement.*

INTRODUCTION

En 1872, KAPOSÍ décrit sous le terme de LUPUS ÉRYTHÉ-MATEUX DISSÉMINÉ, une maladie cutanée, d'allure fébrile, d'évolution mortelle, survenant le plus souvent chez la femme.

Pendant de nombreuses années, Le Lupus Erythémateux Aigu a été étudié par les dermatologistes. L'importance et la gravité des lésions viscérales associées, que les auteurs n'avaient pas tardé de remarquer, leurs semblaient secondaires aux manifestations cutanées.

Par contre de leur côté, les cliniciens, voyaient dans les services de médecine des lupus érythémateux dont les manifestations viscérales prédominaient le tableau clinique. Le premier, OSLER, en souligne l'importance et la fréquence.

Ces manifestations sont diverses et conduisent à des tableaux variés. Les plus fréquentes sont des troubles cardiaques, articulaires, rénaux, associés à des épanchements séreux. Une telle variété explique que de nombreuses publications d'authentiques Lupus Erythémateux aigus disséminés (LED) aient été faites sous des termes variables.

L'étude très importante des manifestations cardiaques de Libman et Sachs (57) en 1924 s'intitulait "endocardite verruqueuse atypique"; d'ailleurs pendant plusieurs années, la maladie de Libman-Sachs fut considérée comme une maladie autonome. De même, l'étude des lésions vasculaires fut faite par Baehr, Klemperer et Schiffman (3) en 1935 sous le terme de "maladie diffuse du système vasculaire de la circulation périphérique associée à un Lupus Erythémateux et à une endocardite". Ces deux exemples sont choisis par leur importance mais, nous pourrions citer de nombreuses publications : Christian (8), Friedberg et Gross (19), Friedberg, Gross et Wallach (20), Gitlow et Goldmark (22a), Reifenshtein (74).

En France, Lian, Siguier Duperrat et Sarrazin (56) voulant montrer l'importance des lésions viscérales, ont proposé le terme de Lupo-Erythémato-Viscérinite Maligne.

Les premières descriptions histologiques ont été faites par Libman et Sachs en 1924 (cité) puis par Gross en 1932 (25); elles se rapportent aux lésions cardiaques. L'étude des lésions vasculaires et rénales par Baehr, Klemperer et Schifffrin en 1935 (cité) les lésions ganglionnaires en 1940 par Ginzler et Fox (22).

Quant à l'étude complète des lésions elle date de 1941 (43) : Klemperer conclut en soulignant l'importance et la diffusion des lésions, la possibilité de les réunir sous un terme commun: celui d'une atteinte du "collagène".

Ce fait est commun à tout un groupe de maladies dites "maladies du Collagène". Ces maladies de manifestations cliniques diverses et d'étiologies vraisemblablement différentes ont cependant entre elles des rapports étroits. Le manque de spécificité des altérations du collagène a donné à d'autres caractères particuliers au LED une grande importance:

D'une part les "corps hématoxiliques" décrits par Gross (cité) puis par de nombreux auteurs, en particulier par l'école de Klemperer qui s'est attachée à en rechercher les caractères histochimiques.

D'autre part la découverte dans le sang et la moëlle des malades de "cellules LE" et dans le serum d'un facteur "LE".

Ces deux faits donnent au LED une certaine autonomie. La synthèse des caractères histologiques du LED a été faite en 1953 par Duperrat au Congrès de Dermatologie et Syphiligraphie de Nancy (81).

L'étude histologique d'un cas de LED dont les lésions étaient particulièrement étendues et intéressantes nous a conduit à faire dans une première partie la description des caractères cliniques, biologiques et histologiques de cette maladie. Dans une deuxième partie l'analyse des lésions que nous avons rencontrées en centrant plus particulièrement notre étude sur la topographie et les caractères histologiques des lésions vasculaires.

I ÈRE P A R T I E

Nous donnons dans cette première partie les principaux caractères cliniques, biologiques et histologiques du Lupus Erythémateux Aigu Disséminé.



I ÈRE PARTIE

1 - ETUDE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Manifestations cutané-muqueuses
articulaires
cardiaques
rénales
séreuses
pulmonaires
Autres manifestations

2 - ETUDE DES MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Signes biologiques d'ordre général
Cellule de Hargraves
Facteur de Haserick

3 - ETUDE HISTOLOGIQUE

DEGENERESCENCE FIBRINOIDE DU COLLAGENE
CORPS HEMATOXILIQUES
ETUDE DES LESIONS CUTANÉES
ETUDE DES LESIONS CARDIAQUES
ETUDE DES LESIONS RENALES
ETUDE DES LESIONS VASCULAIRES
ETUDE DES AUTRES LESIONS VISCÉRALES

4 - CONCLUSIONS

ETUDE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Cliniquement le LED se caractérise par :

des manifestations - cutanéomuqueuses
- articulaires

des signes - cardiaques
- urinaires

des épanchements séreux.

Cette maladie frappe plus particulièrement l'adulte jeune et le sexe féminin.

Manifestations cutanéomuqueuses

Cette éruption comme son nom l'indique siège à la face où elle s'étend en ailes de papillon sur la racine du nez et les pommettes. L'aspect est celui d'un érythème, mais on peut voir un certain aspect télangiectasique, de fines squames.

Cette éruption peut être moins typique; formes bulleuses ou vésiculeuses, placards. Quant à la localisation elle peut être aussi différente, mais avec une particulière fréquence elle siège au niveau des parties découvertes, le cou, les mains. On a noté une prédominance des lésions autour des lits de l'ongle sur les éminences thénar et hypothénar.

D'autres manifestations peuvent exister, associées ou isolément: purpura, pétéchiés (Osler; Baehr, Klemperer et Schiffbrin), nodules sous-cutanés douloureux (Osler; Ross et Wells).

Ces manifestations cutanées peuvent être seulement transitoires, apparaître au cours de poussées pour disparaître pendant les rémissions de la maladie. Leur apparition précoce ne se fait que dans 27% des cas environ. Pour certains, elles feraient plus fréquemment leur apparition à la phase préterminale (Jessar). Enfin il est possible de voir apparaître des lésions de type aigu sur un Lupus Chronique existant depuis de nombreuses années.

Si ces manifestations cutanées sont fréquentes, elles peuvent cependant manquer complètement pendant toute la durée de la maladie. Suivant les pourcentages de Dubois et de Klemperer les lésions cutanées seraient absentes dans environ 15% des cas. Les manifestations muqueuses

sont elles aussi très fréquentes, elles sont le plus souvent localisées à la cavité buccale. Elles sont formées d'ulcérations entourées d'une zone hémorragique ou érythémateuse.

Leur fréquence est de 14% pour Harvey et Tumulty (32) Baehr, Klemperer et Schiffrin les ont rencontrées dans 14 cas sur 23.

Ces manifestations cutané-muqueuses font leur apparition ou sont aggravées par de nombreux facteurs : le soleil, les rayons UV, certains médicaments tels que les métaux lourds, les sulfonamides, la pénicilline.

Manifestations articulaires

Leur importance avait déjà été signalée par Kaposi puis par Jadasshon. Tumulty en signale l'apparition dans 90% des cas; Refeinstein et ses collaborateurs (74) dans leurs 18 cas.

Leur aspect est variable, ce sont soit des arthrites aiguës, soit des arthrites subaiguës, souvent migratrices; soit des poly-arthrites chroniques évolutives; soit des arthralgies, des myalgies, des hydarthroses.

Piguet (70) signale la fréquence de l'atteinte periarthriculaire. Enfin à côté des signes locaux inflammatoires certains auteurs ont noté d'importantes altérations osseuses. (Coste, Turiaf, Blanchon (11)

Leur apparition se fait le plus souvent d'une manière très précoce, devant les manifestations cutané-muqueuses. Sur le pourcentage de 63 % de Tumulty, 34 % étaient les premières manifestations de la maladie. Ce fait est important à retenir car bien souvent de tels malades sont traités comme des rhumatismaux, l'apparition d'autres manifestations permet de rectifier le diagnostic.

Elles siègent, le plus souvent, au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes, tibio-tarsiennes, au niveau du genou. Elles évoluent par poussées suivant les phases d'exacerbation de la maladie.

Manifestations cardio-vasculaires

L'atteinte du péricarde

Elle est très fréquente et souvent associée à une atteinte pleurale.

L'atteinte de l'endocarde

- soit sous la forme d'une endocardite subaigue amicrobienne, typique du LED mais pouvant se compliquer de greffes bactériennes.
- soit une atteinte des valvules mitrale ou aortique conduisant à une sténose.

L'atteinte du myocarde

pour certains auteurs (Bauer, Tumulty, Piguet) cette atteinte est plus fréquente qu'on ne le pense et peut aboutir à une insuffisance cardiaque.

Manifestations rénales

Ces manifestations sont variables, soit de type glomérulo-néphrite aiguë ou subaiguë, soit sous la forme d'une néphrite chronique, d'un syndrome néphrotique.

Leur apparition est le plus souvent assez tardive et de mauvais pronostic.

L'examen des urines montre une albuminurie, des hématuries microscopiques, des cylindres hyalins ou granuleux.

Manifestations séreuses

Il existe souvent une péricardite et une pleurésie associées. Des 23 cas de Klemperer, 10 présentaient un épanchement et 5 une association des deux.

Manifestations pulmonaires

Elles sont très fréquentes,

- soit sous forme d'épisodes pneumoniques aigus et fugaces particuliers au LED. Ils se verraient selon Harvey et Tumulty (cité) dans 22% des cas.
- soit sous forme de complications pulmonaires telles que Tuberculose, Pneumonies lobaires ou lobulaires, abcès du poumon.

Autres manifestations

Intestinales

Elles sont variées, ce sont des nausées, des vomissements, de l'anorexie, de la dysphagie, des douleurs abdominales, de la diarrhée.

Leur fréquence pour Dubois (16) serait de 40%.

Hépatiques, spléniques

Hépatomégalie et splénomégalie sont plus souvent rencontrées que l'ictère.

Neuro-psychiques

Des troubles mentaux (hallucination, délires)

des troubles neurologiques : hémiplésies, paraplégies, épilepsie.

Ces troubles apparaissent au cours de poussées évolutives.

Oculaires

On a noté la présence d'exsudats blanchâtres duvetueux du fondus rétinien, associée à des hémorragies périvasculaires ou à un oedème papillaire. (12 cas

sur 23 de la statistique de Klemperer présentent des troubles oculaires).

Ganglionnaires

Des adénopathies localisées ou généralisées peuvent apparaître.

L'évolution du LED se fait par poussées successives, séparées par des intervalles parfois d'assez longue durée. Ces rémissions peuvent être spontanées ou secondaires à un traitement.

Pendant les périodes d'exacerbation, différents organes peuvent être atteints, donnant ainsi à la maladie un aspect polymorphe, chaque poussée pouvant revêtir des aspects variés. Tandis que les manifestations articulaires et cutanées peuvent apparaître au cours d'une poussée évolutive pour disparaître pendant les rémissions, d'autres atteintes, en particulier les atteintes cardiaques et rénales, sont d'un pronostic fâcheux et n'ont aucune tendance à regresser.

Les exacerbations peuvent être déclenchées par de nombreux facteurs : exposition au soleil, rayons UV, médicaments, infections focales, enfin la grossesse.

Le pronostic du LED est des plus sombre, la mortalité est voisine de 100%, cependant on a noté des rémissions assez longues dans certains cas et même des survies secondaires à des poussées aiguës.

ETUDE DES MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Les manifestations biologiques sont de deux ordres, les unes d'ordre général, les autres particulières au Lupus Erythémateux aigu.

Les signes biologiques d'ordre général

Il s'agit de modifications du sang et des urines

Sérum et plasma

1. *Accélération de la vitesse de sédimentation*

Cette accélération de la vitesse de sédimentation est un signe très fréquent.

2. *Des troubles de la coagulabilité sanguine*

Il existe en effet une augmentation de la résistance à l'héparine.

3. *De fausses réactions sérologiques de la Syphilis dont les réactions de floculations sont positives.*

4. *Une inversion du rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globuline}}$*

5. *Une hyper gamma-globulinémie.*

Cellules sanguines

1. *Une anémie modérée*

2. *Une leucopénie*

3. *Une hypoplaquettose*

Urines

1. *Albuminurie*

2. *Hématuries le plus souvent microscopiques*

3. *Présence parfois de cylindres hyalins ou granuleux.*

Tous ces signes sont rarement présents en totalité mais les groupes qu'ils peuvent former sont très évocateurs de la maladie. Les plus fréquents sont l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'hyper-gamma-globulinémie.

Cellule de Hargraves

En 1948, Hargraves, Richmond et Morton (31) décrivent deux types de cellules apparaissant dans la moelle de sujets atteints de Lupus Erythémateux aigu, la "L.E. Cell" et la "Tart Cell". En 1949, Sundberg et Lick en démon-

trent l'existence dans le sang circulant.

La "cellule L.E.

La "cellule L.E." est un polynucléaire neutrophile, dont le cytoplasme contient une masse homogène sans structure dont la coloration est différente du noyau. Ce corps phagocyté est d'origine nucléaire, sans dessin chromatinien, sans limite nette.

L'étude histochimique de cette inclusion permet en effet de juger de son origine nucléaire :

Feulgen positif
vert de méthyl positif
Pyronine positif
absorption caractéristique du noyau aux U.V

La mise en évidence de la "cellule L.E." dans le sang des malades demande un certain temps d'incubation, le meilleur test adopté actuellement est celui du caillot: Etude de la couche leucocytaire obtenue par centrifugation du liquide exsudé d'un caillot dissocié. Les autres méthodes font appel aux anticoagulants et demandent un temps plus long pour apparaître.

Cette image est à différencier d'une autre image de phagocytose qui n'est pas spécifique du LED et qui a été décrite par Hargraves elle aussi, il s'agit de la "Tart Cell". Dans ce cas la cellule phagocytante est un hystiocyte, la masse phagocytée un noyau ayant conservé sa membrane et son dessin chromatinien.

En dehors de la "Tart Cell" que l'on peut rencontrer dans le sang de tels malades, on peut voir des agglutinations en "rosette" des polynucléaires autour de "corps libres".

Le facteur de Haserick

En 1949 Haserick, Bortz (33) démontrent que le plasma des malades est capable de former à partir de cellules médullaires normales des cellules LE.

Le facteur ainsi découvert se trouve dans la fraction γ des globulines sériques.

Cellule de Hargraves et Facteur de Haserick paraissent spécifiques du LED: ils ont un rapport certain avec une dégradation nucléaire rencontrée en histologie et décrite par Gross sous le terme de "Corps Hematoxiliques"

L'étude du "LE Test" est d'une grande importance dans le diagnostic de la maladie = Tumulty en 1954 donne la proportion de 80%.

ETUDE HISTOLOGIQUE

Les lésions rencontrées au cours du Lupus Erythémateux Aigu Disséminé, prédominent au niveau :

de la peau - du coeur - des reins - des vaisseaux.

Il existe un point commun à toutes ces lésions, elles peuvent en effet se résumer, en grande partie, en une atteinte prédominante du tissu conjonctif, d'une part, en la présence d'une dégradation particulière de certains noyaux décrits par Gross sous le terme de "Corps Hematoxiliques" (cité).

Avant d'aborder l'étude des lésions des différents organes nous étudierons d'une part l'atteinte du tissu conjonctif dont l'aspect prédominant est la "Géguénérescence Fibrinoïde du Collagène", d'autre part les "Corps Hématoxiliques".

DEGENERESCENCE FIBRINOÏDE DU COLLAGÈNE

Reprenant les termes de Neuman, à qui nous devons la première description, la DEGENERESCENCE FIBRINOÏDE DU COLLAGÈNE est une altération de la substance fondamentale qui prend un aspect homogène, éosinophile, relativement acellulaire, réfringent, ayant quelques affinités tinctoriales avec la fibrinoïde. Cette description est purement morphologique. On retrouve cet aspect dans de nombreuses affections. Elle peut être localisée ou généralisée :

- Localisée, elle se rencontre dans les Hygromas, les Altérations dégénératives tendineuses causant des ruptures, dans les ulcères peptiques, le Phénomène d'Arthus.
- Systématisée, elle est le substratum de lésions diffuses de maladies actuellement à l'étude et groupées par Klemperer sous le terme général de "Maladies du Collagène". Ce groupe comprend : le Rhumatisme Articulaire aigu, la Sclérodermie, la Périartérite Nœueuse, la Dermatomoysite et le Lupus Erythémateux aigu Disséminé. Pour Klemperer ces maladies ne sont pas forcément de même étiologie. L'atteinte du Collagène est différemment répartie uniquement localisée aux artères dans la PAN elle l'est principalement au niveau du coeur dans le RAA où elle est accompagnée d'une prédominance des

éléments cellulaires, tandis que dans la Sclérodermie elle aurait tendance à évoluer vers la sclérose.

Dans le Lupus Erythémateux Disséminé cette altération a été décrite par Klemperer en 1941; il en démontre l'importance, en fait l'altération primitive se heurtant là aux notions de Gross (25) qui la situait au niveau de l'endothélium. Les "Corps Hématotoxiliques" verront leur importance et leur spécificité reconnues plus tard.

Caractères tinctoriaux

La dégénérescence fibrinoïde se caractérise

- Par un virement net de la coloration du collagène par les colorants spécifiques :

virage du bleu au rouge au Mallory Orange G

du jaune au rouge par le safran

du rouge au jaune par le Van Gieson

du vert)

du bleu) au rouge par le Trichrome de Masson

Cette différence se voit même sur les colorations spécifiques d'autres constituants du tissu conjonctif. C'est ainsi que sur les colorations à l'orceine destinées à mettre en évidence les fibres élastiques la teinte gris chamois disparaît pour faire place à un gris-bleu très différent.

- Par une certaine réfringence que l'on voit très nettement sur les coupes colorées par l'hémateine-éosine-safran.
- Par l'apparition de phénomènes de métachromasie mis en évidence par le Bleu de Toluidine: sur une coloration bleue, colorant intensément les noyaux et le tissu conjonctif en bleu pâle, les zones de dégénérescence fibrinoïde sont teintées en rose. On ne retrouve pas toujours cette métachromasie.
- Elle donne la réaction positive des polysaccharides en présence du réactif de Schiff (technique de Mac Manus).

Siège

Cette dégénérescence fibrinoïde apparaît dans le LED avec une grande fréquence au niveau des parois vasculaires de l'endocarde et des séreuses.

D'après le pourcentage établi par Klemperer l'apparition de cette dégénérescence fibrinoïde dans les différents organes est ainsi répartie :

péricarde 70%

myocarde 35%

nécrose focale 85%

endocarde 55%

wire loop 60%

rate 90%

Elle apparaît le plus souvent au niveau des parois artérielles, soit localisée soit sur tout le pourtour. Elle forme des masses ou des anneaux fortement réfringents, éosinophiles. Au niveau de l'endocarde et des séreuses elle apparaît sous forme de nodules arrondis, rosés, métachromatiques au bleu de toluidine. Toujours associé à des altérations des éléments cellulaires et à la présence de "Corps Hématoxiliques" parfois à des foyers de nécrose.

Les dernières études faites ont porté sur la recherche des constituants de cette fibrinoïde et sur ses relations avec les "Corps Hématoxiliques". Nous en parlerons au sujet des "Corps Hématoxiliques".

CORPS HEMATOXILIKES

Si la Dégénérescence Fibrinoïde du Collagène est un phénomène étendu, un "dénominateur commun" comme l'a dit Klemperer, son manque de spécificité a fait rechercher d'autres critères permettant d'individualiser le L.E.D.

Le terme de "Corps Hématoxiliques" est dû à Gross (25) qui en a décrit la présence au niveau des végétations de l'endocarde. Ginzler et Fox (22) en signalent la présence dans les ganglions lymphatiques. En 1950 les premières études histochimiques sont faites par Klemperer et ses collaborateurs (47). D'autres aspects de dégradations nucléaires ont été décrits par Montgomery (64) et par Prunieras (72) sous le terme de "Corps Rouges".

Aspect

Il s'agit, selon Gross, de "paquets sans structures pourpres, ovoïdes" pouvant se grouper en amas et s'associer à des polynucléaires des histiocytes et des monocytes pour former les végétations visibles macroscopiquement sur l'endocarde.

Dans les foyers nécrotiques des ganglions comme dans de nombreux organes où on peut les rencontrer, ces corps sont le plus souvent isolés, disséminés et demandent de ce fait un examen attentif.

De formes et de tailles variables, ils rappellent le plus souvent les noyaux cellulaires du mésenchyme. Il est d'ailleurs possible de trouver des formes de passage entre certains noyaux de ces cellules en voie d'altération et les corps hématoxiliques. Il faut souligner le fait que ces corps hématoxiliques sont libres, dépourvus de restes cytoplasmiques.

Siège et fréquence

Ils siègent avec une fréquence toute particulière au

niveau du coeur, des reins, des ovaires, des ganglions.

Gueft et Laufer donnent sur 14 cas les pourcentages suivants :

reins 13	coeur 11
ganglions. 10	ovaires .. 9

On les trouve plus rarement au niveau de la rate, des plèvres, du pancréas, de l'utérus, de l'oesophage, du foie, de la peau, de la glande mammaire, de l'intestin, des surrénales et du tissu péri-surrénalien, enfin au niveau de la moelle, de la vésicule biliaire, du testicule, de la langue, de la vessie, du vagin et au niveau des lésions pulmonaires.

Très souvent (24/35 cas des statistiques de Gueft et Laufer (27) on trouve des corps hématoxiliques dans plus d'un organe.

La fréquence avec laquelle on trouve ces corps hématoxiliques est très grande, puisque selon Gueft et Laufer elle conduit à un pourcentage de 95%. Leur fréquence d'apparition est plus grande que la fibrose périartérielle de la rate qui apparaît dans 60% des cas, l'endocardite dans 30%, la nécrose ganglionnaire dans 33% des cas et approche la fréquence des altérations rénales qui, s'y l'on associe les "Wire Loop" et les "Thrombi Hyalins" est de 100%.

Spécificité

Klemperer et ses collaborateurs se sont attachés à faire l'étude histochimique de ces corps. Ils ont tout d'abord recherché leur spécificité. Ils ont étudiés avec minutie les reins de PAN et de 50 cas divers, tous ces cas ont été négatifs. Il semble donc s'agir de formations spécifiques.

Nature

Ils sont formés :
d'acide désoxyribonucléique -

Ils se colorent en effet par la réaction de Feulgen Cette réaction résiste à l'action de l'acide trichloracétique à chaud, à la digestion trypsique.

Ces caractères sont identiques à ceux des noyaux normaux. Il existe cependant de grandes variations dans l'intensité de coloration de ces corps. Etudiés par les méthodes photométriques, il a été possible de se rendre compte qu'ils se colorent moins que le noyau d'un lymphocyte normal.

A la différence des noyaux normaux cet acide désoxyribonucléique s'y trouve à l'état dépolymérisé. L'état

de dépolymérisation est suggérée par la négativité de la réaction au vert de méthyl, réaction qui n'est pas négativée par la ribonucléase. Cet état de dépolymérisation se verrait aussi dans la pycnose nucléaire au stade ou avant la fragmentation nucléaire le dessin chromatinien disparaît. Mais pour Klemperer, la cause même de cette dépolymérisation ne serait pas du même type.

de protéine -

Ces protéines ont les mêmes propriétés que les protéines nucléaires; elles se colorent par la réaction de Millon, réaction fortement positive qui n'est pas affectée par l'acide trichloracétique à chaud tandis qu'elle est diminuée par la digestion trypsique. Cette réaction décèle la tyrosine qui se trouve à forte concentration dans le noyau normal.

d'une substance colorable par la réaction de Hotchkiss-

Cette réaction n'est pas affectée par de nombreux traitements, l'acide trichloracétique, la digestion trypsique, l'acide trichloracétique suivi d'une digestion trypsique, par l'action de la salive, de la pectinase, du lisozyme, de la polygalacturonidase. On sait que l'oxydation des polysaccharides par l'acide périodique les transforme en aldéhydes. Ces aldéhydes ont la propriété de recolorer le réactif de Schiff en donnant un complexe coloré stable. Ces corps hématoxiliques contiennent donc une substance capable de s'unir au réactif de Schiff après action de l'acide périodique.

On trouve tous les stades intermédiaires entre ces corps hématoxiliques et les cellules mésenchymateuses, fibroblastes, histiocytes, dont les noyaux deviennent flous, s'homogénéisent et perdent leur dessin chromatinien. Leur propriété tinctoriales se modifient, leur cytoplasme devient basophile, enfin le noyau reste seul. D'autres altérations nucléaires peuvent dans certaines maladies telles que la PAN donner des altérations du même ordre, mais on ne voit pas dans ce cas de corps libre de tout cytoplasme, ni de formations en paquets. (Klemperer).

En résumé, nous présentons sous forme de tableau les études histochimiques faites et les corps chimiques qu'elles mettent en évidence.

ADRN

en quantité variable	Feulgen +
	+ après acide trichloracétique
	+ après digestion trypsique

dépolymérisé

Vert de Méthyl pyronine

PROTEINE

identiques au noyau normal

Millon

- +
- + après acide trichlor-acétique
- après digestion tryptique

SUCRES REDUCTEURS

P.A.S.

- +
- + après digestion tryptique
- + après acide trichlor-acétique
- + après acide trichlor-acétique suivi de digestion tryptique
- + après enzymes et salive.

LESIONS CUTANÉES

Ces lésions ont été décrites par Montgomery et Goeckerman (24) en 1932, puis par Montgomery en 1939, 1949, et 1950 (64) (65).

L'auteur a démontré l'importance du mode évolutif sur les lésions; enfin en 1954 Ellis et Bundick (17) ont décrit les lésions du Lupus Erythemateux chronique et aigu.

Le LED présente des lésions moins importantes que le Lupus chronique mais elles sont du même type.

Nous avons décrit à propos de la clinique, le polymorphisme de l'éruption cutanée, dans sa forme typique il s'agit d'un érythème s'étendant depuis la racine du nez jusque sur les pommettes.

Histologiquement on note :

au niveau de l'épiderme :

- une atrophie avec hyperkératose sans parakératose des couches superficielles;
- une nécrose de liquéfaction de la couche basale.

au niveau du derme :

- une altération du tissu conjonctif : les fibres collagène sont épaissies, perdent leur affinité tinctoriale, et peuvent même devenir franchement éosinophiles. Il s'y associe une prolifération cellulaire à prédominance fibroblastique dont les éléments sont le plus souvent altérés. Les fibres élastiques ne sont plus colorables.
- les vaisseaux peuvent, eux aussi, être atteints et présenter des infiltrats peri-adventitiels.

Il existe pour Prunieras, d'une part une dégradation

des acides désoxyribonucléiques au niveau des lymphocytes (non spécifique) au niveau des cellules conjonctives (spécifique du L.E.D.), d'autre part une série de modifications du tissu conjonctif dermique et de la substance fondamentale, dont l'équilibre physico-chimique se trouve perturbé, et sur les cellules conjonctives mastocytes et fibroblastes dont les caractères histochimiques paraissent anormaux.

LESIONS CARDIAQUES

Les lésions cardiaques sont fréquentes; elles sont caractérisées par une endocardite, souvent associée à une péricardite. Cette endocardite apparaît selon Klemperer dans 55% des cas. Elle ne revêt la forme d'endocardite verruqueuse (spécifique du LED) que dans 30% des cas (Klemperer); elle peut revêtir un caractère beaucoup plus banal.

En 1924 Libman et Sachs (57) décrivent cinq cas d'endocardite verruqueuse amicrobienne, caractérisée par son origine indéterminée, par l'atteinte pluri-valvulaire. Dans la description de ces cas, deux malades présentent un Lupus Erythémateux et entrent dans le cas actuel de cette maladie. La description de ces cas faisait partie d'une suite de recherche des auteurs sur un groupe d'endocardites qu'ils avaient qualifiées d'indéterminées. Cette étude a été reprise par Libman en 1942 (58).

En 1932 puis en 1940 Gross (25-26) décrit les lésions macroscopiques et microscopiques de cette endocardite et insiste sur ses relations avec le Lupus érythémateux. Il a dès cette époque décrit l'existence de corps dont il reconnaît l'origine nucléaire, noyaux ayant subis une dégradation nucléaire et qu'il nomme "Corps Hématotoxiliques"

En 1941 Klemperer (43) reprenant l'étude des cas qu'il avait décrits en 1935 et leur associant 12 nouveaux cas fait une étude approfondie des lésions dans le cadre d'une étude complète des diverses lésions de cette maladie.

Macroscopiquement

Il s'agit d'une endocardite verruqueuse amicrobienne (terme donné par Libman et Sachs)

1- verruqueuse

Elle forme de petites élevures gris-rosées ou chamois, de la taille d'une tête d'épingle pouvant atteindre quelques millimètres.

Elles peuvent avoir un aspect plus uniforme.

2- étendue

Cette extension des lésions se manifeste d'une part, par l'atteinte pluri-valvulaire sans prédominance pour le coeur droit ou gauche, elle atteint le plus souvent simultanément les valvules mitrale, tricuspide, sigmoïde aortique et pulmonaire; d'autre part, par la diffusion des lésions non seulement ces végétations occupent le bord libre et les deux faces de la valvule mais encore elles diffusent le long des piliers et des cordages tendineux.

On rencontre fréquemment une atteinte de l'endocarde ventriculaire mural dans l'angle caché par la valvule et décrit par Gross sous le terme de "Pocket lesions".

Ces végétations n'ont aucune tendance à provoquer des ulcérations. Elles sont abactériennes. Il faut cependant noter qu'il a été décrit (Klemperer) des cas de greffes secondaires toujours rencontrées dans des endocardites évoluant depuis un certain temps.

Histologie

Selon les statistiques de Klemperer, l'étude histologique révèle la présence d'endocardites non visibles macroscopiquement dans 20% des cas.

Les végétations

Elles sont formées par une matière éosinophile contenant de nombreux débris nucléaires pycnotiques, des corps hématoxiliques libres ou groupés en amas parfois importants. Ces végétations s'accompagnent d'une ulcération de l'endothélium.

En profondeur, la réaction conjonctive est toujours importante. Il s'agit d'une prolifération fibroblastique dont la plupart des éléments sont altérés. Il s'y associe une atteinte du collagène dont les fibres sont épaissies, peu colorables ou éosinophiles signant une dégénérescence fibrinoïde du collagène.

Tous les auteurs s'accordent pour décrire et noter l'importance de cette réaction profonde.

Lésions primitives

Nous trouvons à ce propos une divergence fondamentale de conception entre Gross et Klemperer. Pour Gross les premières manifestations seraient au niveau de l'endothélium dont les cellulés devenant cubiques auraient tendance à se pédiculiser, à se nécroser et à se desquamer.

La conception opposée de Klemperer voit dans l'atteinte des fibres collagène le début de l'atteinte de l'endocarde: une dégénérescence des fibres de collagène, s'accompagnant rapidement de phénomènes nécrotiques, suivi d'une réaction cellulaire périphérique. L'atteinte de l'endothelium n'est que secondaire.

Lésions anciennes

Elles consistent en un véritable tissu de granulation où la capillarisation est tardive et modérée tandis que les phénomènes cellulaires sont prédominants. Le tissu conjonctif ainsi néo-formé peut présenter à son tour une atteinte des fibres collagènes. Ce sont ces lésions anciennes qui peuvent se compliquer à leur tour d'implantations bactériennes (Klemperer).

PERICARDE

L'association d'une endocardite et d'une péricardite est fréquente. Cette atteinte simultanée de l'endocarde du péricarde associée à une relative intégrité du myocarde donne à l'atteinte cardiaque un aspect très caractéristique. La fréquence de ces péricardites suivant les statistiques de Klemperer est de 70%.

Macroscopie

Il s'agit soit d'une péricardite fibrineuse diffuse, soit d'une péricardite fibrineuse localisée, soit d'une péricardite adhésive.

Histologie

Nous retrouvons les mêmes conceptions opposées de Gross et de Klemperer dans l'interprétation des lésions primitives. (atteinte de l'endothelium pour Gross, atteinte du tissu conjonctif sous-jacent pour Klemperer).

Cette péricardite a un aspect très caractéristique: l'importance de la réaction conjonctivo-vasculaire en profondeur, la présence de corps hématoxiliques, enfin l'atteinte du collagène

MYOCARDE

L'atteinte du myocarde n'apparaît que dans 35% des cas (Klemperer). Tous les auteurs qui ont décrits les lésions du myocarde ont fait remarquer à quel point cette atteinte se faisait d'une manière plus discrète que les autres tuniques qui forment le cœur.

Il faut noter de plus qu'un des grands caractères histologiques différentiel d'avec le RAA est l'absence de nodules d'Aschoff typiques.

Les lésions sont d'une part, localisées au niveau du

- 1- Le tissu interstitiel est le siège d'une dégénérescence fibrinoïde du collagène, d'infiltrats inflammatoires, d'une prolifération fibroblastique sans néanmoins donner d'aspect typique de nodule d'Aschoff dont elle diffère par l'importance des lésions des fibres du collagène.
- 2- Les vaisseaux sont le siège d'altérations du même type que dans les autres organes. Il faut noter que les petites artères coronaires sont rarement atteintes.
- 3- Les fibres musculaires. Leur atteinte est le plus souvent secondaire à des altérations vasculaires de voisinage, elles ne sont pas spécifiques. Il faut noter l'aspect particulier des fibres musculaires d'un cas de Klemperer. L'auteur a décrit la présence de masses bleutées (à l'hématoxiline) dans des fibres musculaires fortement éosinophiles.

LESIONS RENALES

Les lésions rénales prédominent au niveau des glomérules et des vaisseaux. L'étude histologique des lésions a été faite par Klemperer en 1935 (3) et reprise par le même auteur en 1941. Il a décrit une altération particulière des anses du flocculus à laquelle il a donné le nom de "Wire loop".

Altérations Glomérulaires

1- "Wire Loop" (anses en fil de fer)

Il s'agit d'un épaississement des anses du flocculus qui prennent un aspect rigide, profondément coloré par l'éosine. Selon Klemperer cet épaississement siège entre l'épithélium et l'endothélium et serait apparemment en relation avec la membrane basale. La substance qui "empâte" les anses se colore en rouge par le Mallory-Azan; à l'inverse de l'épaississement que l'on rencontre dans l'artériosclérose et qui garde la coloration bleue du collagène.

Les affinités tinctoriales de cette substance ne sont pas celles du collagène mais de la fibrinoïde. On peut voir des teintes de passage entre l'une et l'autre. De plus cette altération n'est pas toujours homogène. Elle atteint une ou plusieurs anse d'un même flocculus. Dans un même rein les lésions sont d'une intensité variable d'un flocculus à l'autre.

2- "Nécrose totale"

Klemperer décrit sous ce terme un aspect lésionnel qui peut se rencontrer seul ou associé aux "Wire loop". L'anse du flocculus dans ce cas est totalement altérée. On ne retrouve plus de continuité de l'anse elle-même qui est fragmentée, remplacée par une masse plus ou moins homogène où sont disséminés des noyaux plus ou moins altérés, le plus souvent pycnotiques. Souvent plusieurs anses sont agglutinées entre elles et parfois même adhérent à la capsule de Bowman.

3- "Thrombi hyalins"

De réactions tinctoriales identiques aux "Wire loop", il s'agit de masses homogènes faisant hernie ou paraissant libres dans la lumière de l'anse du flocculus. Cet aspect est voisin des thromboses que l'on voit dans les endocardites, cependant on a vu de tels aspects dans des cas n'ayant pas de lésions de l'endocarde (Klemperer). Pour Allen de telles lésions seraient du même type que les lésions de l'endocarde et propose de ce fait le terme de "capillarite verruqueuse". Pour Klemperer il s'agirait du stade ultime d'évolution des "Wire loop".

4- Fibrose

On rencontre rarement une atteinte des anses évoluant vers la sclérose. Elle peut être totale ou partielle.

5- Les lésions du type glomérulo-néphrite diffuse ne sont pas spécifiques et apparaissent rarement.

Fréquence

Les lésions de type "Wire loop" se rencontrent selon Klemperer dans 60% des cas tandis que la nécrose totale se voit plus souvent, et les thrombi hyalins plus rarement.

Spécificité

La spécificité de ces altérations glomérulaires n'est pas admise par tous.

Allen souligne leur présence dans de nombreuses autres maladies telles que l'éclampsie, la glomérulo-néphrite, la sclérodermie, la néphrosclérose maligne.

Klemperer qui en a fait l'étude, donne les caractères distinctifs suivants :

Le "Wire loop" est un épaissement de la membrane basale épaissement hautement réfringent et dont les affinités tinctoriales sont très particulières.

- Dans la glomérulo-néphrite, les images de wire loop sont associées à des lésions glomérulaires caractéris-

tiques d'une néphrite, infiltration leucolytaire, prolifération des cellules endothéliales et épithéliales, fibrose plus ou moins avancée des anses du flocculus.

- Dans l'éclampsie, la fusion des anses du flocculus entre eux, la dégénérescence hyaline plus prononcée l'augmentation du nombre des cellules épithéliales.
- Dans l'artériosclérose, les lésions vasculaires associées, la conservation des affinités tinctoriales des épaississements des anses.
- Dans la néphrosclérose maligne, l'atteinte vasculaire peut être du même type, mais dans ce cas elle est précédée par une hyalinisation homogène pouvant entraîner des hémorragies.

Lésions vasculaires

Elles sont très importantes et seront étudiées dans un chapitre traitant des lésions vasculaires en général.

Lésions tubulaires

Elles sont relativement rares si l'on compare l'importance des lésions glomérulaires et vasculaires. Elles ne sont pas spécifiques. On a noté un aspect vacuolaire, une dégénérescence hyaline des tubes contournés, une dégénérescence graisseuse.

Lésions du tissu interstitiel

On peut rencontrer des foyers de dégénérescence fibrinoïde.

LESIONS VASCULAIRES

Les lésions vasculaires sont après les lésions cardiaques et rénales les plus importantes. Elles sont dissimulées dans tout l'organisme.

Les premières études faites datent de 1935, elles sont dues à Klemperer; le même auteur a repris cette étude en l'approfondissant en 1941.

De nombreuses publications sur les lésions histologiques du LED signalent la diffusion et la gravité de ces lésions. Bien souvent les auteurs ne décrivent pas ces lésions et les rangent sous le vocable général de "lésions vasculaires de type PAN". Nous étudierons dans un chapitre spécial les confrontations que nous avons pu faire, de ces deux types de lésions, nous en donnerons les caractères communs et les caractères différentiels. Nous nous bornerons dans ce chapitre d'en faire la description en nous référant des travaux de deux auteurs, Gross et Klemperer.

Type des lésions vasculaires

Selon Klemperer, les lésions sont caractérisées par une atteinte de la paroi vasculaire; au début il s'agit "d'un dépôt de substance homogène, éosinophile, dans la partie la plus interne de l'intima, entre les fibres musculaires de la média, ou dans l'adventice. Il s'y associe souvent une prolifération fibroblastique". L'évolution du processus conduit à un anneau fibrinoïde complet associé à une destruction des éléments cellulaires et élastiques, à une prolifération des éléments cellulaires de l'adventice qui montrent des altérations dégénératives.

Un autre type d'altérations rencontrées est caractérisée par la prédominance de la prolifération fibroblastique sous intimale et par l'absence de dépôt de fibrinoïde dans la paroi vasculaire.

En 1932, Gross, a décrit les lésions vasculaires rencontrées dans le myocarde, il donne le terme de "Granular Plugged Vessels" aux artérioles dont la lumière est encombrée par une matière granuleuse pouvant contenir des "corps hématoxiliques" et dont l'endothélium peut prendre un aspect turgescant. De même sous le terme de "Channeled Vessels" des artérioles dont la lumière est divisée par deux ou trois canaux séparés par du tissu conjonctif. Il semble s'agir là d'une évolution des lésions.

Siège des lésions

Seules les artères sont atteintes, avec une nette prédominance pour les artérioles et les artères de petit calibre.

Ces lésions siègent au niveau du rein où elles prédominent au niveau du foie, du pancréas, de la rate, des ovaires, du myocarde, des poumons.

ETUDE DES LESIONS VISCERALES

Si l'on considère d'une part, les lésions vasculaires et d'autre part, les lésions viscérales, on est frappé par l'importance des premières et la relative intégrité des parenchymes.

Les organes les plus fréquemment atteints sont : le système lympho-hémopoïétique et les poumons.

Rate

Macroscopiquement

La rate est parfois mais rarement augmentée de volume. Sa capsule est souvent épaissie. La coupe peut révéler des zones de nécrose ou d'infarctus. 3 cas

sur 20 des statistiques de Klemperer présentaient de telles altérations.

Histologiquement

Les lésions décélées histologiquement sont par contre très fréquentes (19/20 de la même statistique). Les caractères des lésions rencontrées sont : une fibrose formant autour des artères pénicillées des anneaux concentriques qui ont suggéré le terme de pelure d'oignon pour les décrire. Les fibres collagènes sont volumineuses, les fibroblastes peu nombreux et dispersés. Une telle fibrose peut atteindre des dimensions considérables permettant de les différencier aisément d'une sclérose des travées conjonctives.

Pour certains auteurs (Baggenstoss) de telles lésions ne sont pas spécifiques mais cependant très suggestives.

Ganglions

L'atteinte ganglionnaire a été décrite par Ginzler et Fox en 1940 (22). Ils ont attirés l'attention sur la présence de "corps hématoxiliques".

Macroscopiquement

On trouve souvent, mais non toujours, une nécrose plus ou moins importante.

Microscopiquement

- une écrose: aussi bien des lymphatiques que du tissu de soutien, cette nécrose peut être totale au point de faire rechercher l'absence de caractères tuberculeux. Dans certains foyers de nécrose on peut rencontrer des fibres collagènes épaissies formant un lakis où sont enserrés des noyaux pycnotiques, des "corps hématoxiliques".
- une hyperplasie nette des cellules réticulaires, en particulier à la périphérie, (Duperrat 81). Cette image précéderait la nécrose. A cette hyperplasie succéderait un polymorphisme cellulaire. D'autres auteurs (Ginzler et Fox) ont noté un oedème et une hyperplasie des sinus, associés à une réaction inflammatoire de type hystiocytaire.
- le tissu conjonctif de la capsule et des septa peut montrer une altération du collagène, identique aux altérations du même type rencontrées ailleurs. Cette altération s'accompagne d'une prolifération des fibroblastes. Le tissu adipeux périphérique peut être intéressé par un tel processus.
- une altération des vaisseaux; en particulier des vaisseaux qui cotoient la capsule. Cette lésion fréquente se voit aussi bien dans les ganglions nécrosés que dans les ganglions macroscopiquement intacts.

Poumons

Les altérations du parenchyme sont fréquentes. Il faut considérer d'une part les altérations banales de type broncho-pneumonie ou pneumonie qui compliquent fréquemment le LED, et d'autre part les lésions particulières à la maladie: ces lésions ont été décrites par Rakov et Taylor (73).

Les auteurs ont décrit la présence de lésions qui ne sont pas aiguës mais déjà remaniées. Il s'agit d'un épaississement des cloisons inter-alvéolaires avec prolifération cellulaire pouvant transformer le parenchyme pulmonaire en un bloc d'où toute trame pulmonaire a disparue. Seuls persistent quelques vaisseaux.

D'autres altérations ont été notées par quelques auteurs mais dans quelques cas seulement; Klemperer a noté

- une atteinte du péritoine postérieur et du médiastin qui sont épaissis, et présentent des foyers de dégénérescence fibrinoïde.
- une atteinte identique du collagène au niveau des cloisons interfasciculaires des muscles, au niveau des tendons.

Duperrat cite

- une atteinte hépatique dans un cas de Lian et Siguier,
- une atteinte de la sous-muqueuse intestinale;
- des altérations cérébro-méningées secondaires aux lésions vasculaires, une thyroïdite inflammatoire dans un cas de Veran et Bureau.

CONCLUSIONS

Le Lupus Erythémateux est donc caractérisé histologiquement par:

des lésions cutanées

épiderme aminci associé à une hyperkératose et une hyperacanthose

derme siège d'une atteinte des fibres collagènes rarement de lésions vasculaires. Présence d'altérations nucléaires de "corps hématoxiliques".

des lésions cardiaques

endocarde

l'endocardite verruqueuse atypique abactérienne atteint simultanément avec une grande fréquence les quatre valvules, sans prédominance pour le coeur droit ou gauche. Elle se caractérise histologiquement, par des végétations, formées d'une substance éosinophile où sont dispersés de nombreux noyaux pycnotiques, des "corps hématoxiliques" des cellules mésenchymateuses plus ou moins altérées. La réaction conjonctivo-cellulaire sous-jacente est associée à une atteinte des fibres de collagène.

péricarde

péricardite marquée par un dépôt éosinophile superficiel et une réaction conjonctivo-cellulaire sous-jacente.

Cette atteinte est identique au niveau de la plèvre.

des lésions rénales

glomérules

soit sous le type de "wire loop", soit sous forme d'une "nécrose totale" ou de "thrombi hyalins".

tubes, tissu interstitiel sont relativement peu atteints et d'une manière moins spécifique.

vaisseaux

c'est au niveau du rein que l'atteinte vasculaire domine.

des lésions vasculaires

Elles sont difruses et peuvent prendre deux types :

- soit une nécrose éosinophile plus ou moins complète associée à une prolifération fibroblastique sous

endothéliale et une réaction cellulaire de l'adventice.

- soit une prolifération sous-endothéliale associée à un dépôt de substance éosinophile ayant tendance à prendre un aspect de "thrombus organisé".

Seules les lésions vasculaires de la rate sont d'un type différent : fibrose en "pelure d'oignons".

D'autres lésions importantes ont été notées :

Nécrose ganglionnaire, où sont disséminés des "corps hématoxiliques".

Epaississement des capsules du foie, de la rate, du péritoine postérieur, du médiastin; cet épaississement peut s'accompagner de lésions des fibres collagènes.

Infarctus du foie et de la rate.

Lésions pulmonaires conduisant à un aspect dense du parenchyme.

- la dégénérescence fibrinoïde du collagène est un caractère commun à toutes les lésions rencontrées. Elle est associée à la présence de "corps hématoxiliques", dégradation nucléaire qui semble spécifique du LED et a des rapports certains avec la présence de cellules LE et du facteur LE dans le sang de tels malades.

2^{ÈME} PARTIE

Au cours de ce chapitre nous étudierons les caractères cliniques, biologiques et histologiques d'un cas que nous avons pu observer dans le service de Monsieur le Professeur Kourilsky à l'Hôpital Saint Antoine.

Ce cas s'est présenté sous une forme aiguë rapidement mortelle. Les lésions histologiques avaient le caractère particulier de prédominer au niveau des artères. Ce fait qui n'est pas rare dans le Lupus Erythémateux aigu disséminé nous a conduit à faire l'analyse aussi détaillée que possible de ces lésions. Nous avons eu la possibilité d'étudier en dehors de ce cas et grâce à l'obligeance de Madame Habib, des cas de Peri-artérite noueuse; nous donnerons en fin de cette étude les caractères différentiels et les analogies de ces deux types de lésions.

2^{ÈME} PARTIE

ETUDE CLINIQUE

Histoire de la maladie

Examen clinique

Examen complémentaire

Evolution de la maladie

CONCLUSIONS

CONSTATATIONS ANATOMIQUES

Examen des organes

CONCLUSIONS

ETUDE HISTOLOGIQUE

Technique d'Etude

ETUDE DU COEUR

Endocarde

Péricarde

Myocarde

ETUDE DU REIN

Lésions vasculaires

Lésions glomérulaires

Lésions tubulaires

Tissu interstitiel, calice et bassinnet

ETUDE DES SEREUSES

ETUDE DU TUBE DIGESTIF

ETUDE DES ORGANES LYMPHO-HEMPOIETIQUE

ETUDE DES LESIONS VASCULAIRES (*synthèse*)

CONCLUSIONS

ETUDE CLINIQUE

Histoire de la maladie

La malade est entrée dans le service dans un état pré-terminal. L'interrogatoire difficile a permis cependant de préciser que la maladie ne remontait qu'aux derniers mois.

Chez une femme en pleine santé, âgée de 39 ans, les premiers symptômes ont été des arthralgies. leur caractère douloureux, leur siège au niveau des doigts de deux mains n'empêchaient cependant pas la malade de continuer son travail (elle était boulangère). Très rapidement ces arthralgies se sont accompagnées d'une fatigue intense puis d'un état fébrile.

Cet état fébrile ne cédant pas, la malade s'alite; trois mois après les premières manifestations articulaires et trois semaines avant son hospitalisation.

Pendant la période qui précède son hospitalisation elle est successivement traitée par pénicillothérapie puis devant l'échec du traitement par aurothérapie. (injections de Myoral 3 fois par semaine) son état général s'aggrave, les arthralgies sont toujours aussi intenses, enfin une atteinte cardiaque apparaît, suivie bientôt d'une éruption cutanéomuqueuse.

Examen clinique

L'examen révèle :

- Une atteinte de 1^{er} état général; la malade est dans un état de dénutrition et de déshydratation extrême. La fièvre est à 38°, la dyspnée vive et angoissante.
- Des atteintes articulaires. Les articulations interphalangiennes des quatre derniers doigts des deux mains et les articulations métacarpo-phalangiennes des deux index sont tuméfiées, rouges, douloureuses; modérément augmentées de volume. Toutes les autres articulations sont normales.
- Une atteinte inflammatoire cutanéomuqueuse. Il s'agit d'une stomatite siégeant sur les gencives et sur le pourtour de la langue, accompagnée de petites hémorragies linguales.

Sur la peau des genoux et des coudes on constate des éléments érythémato-squameux discrets.

- Un frottement péricardique intense recouvrant un bruit de galop léger. La TA est à 15/5,9.

L'examen systématique ne révèle rien de notable en dehors de ces constatations.

Examens complémentaires

Sang : 1° accélération de la vitesse de sédimentation (103-123-146)

2° anémie importante: GR 2.820.000

Hémoglobine 55%

Valeur globulaire 0,97

3° hyperleucocytose avec polynucléose

Leucocytes 13.000

Polynucléaires neutrophiles 86%

Lymphocytes 2,5

Moyens mononucléaires 7,5

Monocytes 1,5

Myelocytes 2,5

4° l'électrophorèse montre une forte augmentation de la fraction globulinique et en particulier des γ globulines.

5° la fibrinémie est à 3,71 gr/oo

6° le taux de prothrombine à 55%

7° quatre hémocultures successives ont été négatives.

Moelle osseuse

La moelle osseuse est riche en éléments myéloïdes jeunes tandis que la série rouge est assez pauvre. Il n'existe pas d'éléments anormaux.

Reins

Absence d'albumine et de sucre dans les urines.

Le culot par contre révèle de nombreux cylindres granuleux, de nombreux polynucléaires altérés, des hématies en quantité.

Examen cardio-vasculaire et pulmonaire

Radiographie (prise au lit de la malade)

Péricardite avec épanchement.

La base gauche est floue et le diaphragme invisible, laissant soupçonner sans que l'on puisse l'affirmer l'existence d'un épanchement.

Une accentuation des ombres vasculaires au niveau des deux champs pulmonaires notamment à gauche.

Electro-cardiogramme

Il est caractéristique d'une péricardite

(ondes T aplaties, dans toutes les dérivations léger allongement des espaces PR)

Le rythme est sinusal, l'axe de QRS est à -15 on ne

note pas de trouble vasculaires périphériques décelables, le FO est normal.

L'ensemble de ces constatations, compatible avec un Lupus Erythémateux aigu disséminé fait rechercher la présence de "cellules de Hargraves".

Ce résultat fut positif non sur le sang circulant mais sur des suspensions cellulaires pures préparées à partir de moelle osseuse totale prélevée sur héparine ajustée à une concentration terminale de 1/10.000 et incubée une heure à 37°. Les cellules étaient nombreuses et très abondantes, l'inclusion nucléaire basophile très nette arrondie et homogène.

Evolution

Malgré la corticothérapie immédiatement prescrite l'état de la malade ne fit qu'empirer. Bien que la température fut ramenée en trois jours à 36° 8, 37 ni l'état général, ni l'état cardio-pulmonaire ne furent modifiés.

Huit jours après son entrée dans le service, apparut une phlébite du membre inférieur gauche, la température remonte à 39°. La malade fut enfin plongée dans un coma hyperthermique avec déviation conjuguée de la tête et des yeux sans signes paralytiques. Elle mourut dans cet état 9 jours après son admission.

CONCLUSIONS

L'intérêt d'un tel cas, réside dans l'évolution aiguë et rapide qui a conduit, sans aucune rémission, une femme de 39 ans en parfaite santé vers une issue fatale.

L'apparition successive des arthralgies, de la fièvre avec asthénie, de manifestations cutanéomuqueuses, enfin de troubles cardio-rénaux, est très typique de cette maladie dont les signes biologiques sont venus confirmer le diagnostic.

CONSTATATIONS ANATOMIQUES

L'autopsie faite trois heures après la mort a révélé trois faits importants :

Une endocardite dont les manifestations sont plurivalvulaires: valvule mitrale, tricuspide et sigmoïdes.

Une atteinte des séreuses - une péricardite, une pleurésie, un épaississement du péritoine pariétal, des capsules du foie et de la rate.

Des modifications macroscopiques des reins.

Les détails du protocole sont les suivants :

Il s'agit d'une femme de 39 ans, très pâle mais ne semblant pas amaigrie. On note l'absence d'ictère, d'adénopathies palpables. On note par contre un oedème important des membres inférieurs, prédominant à gauche.

L'ouverture de la cavité abdominale montre l'existence d'un liquide citrin (environ 50cc) collecté dans le petit bassin. Le péritoine pariétal est blanchâtre, légèrement dépoli et plus épais que normalement.

L'examen des organes intra abdominaux

1- Foie

poids : 1.450 g.

aspect extérieur et consistance
plutôt pâle et mou

coupe : sur un fond pale se dessine un fin reticulum.

On note la présence d'un petit angiome.

2- Rate

poids : 220 g.

aspect extérieur: rouge foncée, elle est recouverte d'une capsule plus épaisse que normalement et dépolie.

coupe : corpuscules de Malpighi sont peu visibles.

3- Reins

poids . droit 145 g. - gauche 150 g.

aspect extérieur: sont pâles, parsemés d'un piqueté vasculaire. Leur décapsulation est facile.

coupe . elle montre un parenchyme pâle, une vascularisation plus apparente que normalement.

4- Surrénales

poids : environ 9 g. l'une et l'autre

aspect extérieur : normal

coupe : autolyse partielle de la médullaire, la corticale est normale.

5- Pancréas

aspect extérieur : normal

coupe : normale

6- Estomac et duodénum

aspect extérieur : normal

ouverture : la muqueuse stomacale, jaunâtre est revêtue de mucus, elle présente en plusieurs points un piqueté hémorragique.

7- Iléon

sa paroi est mince. On constate près du Coecum 2 plaques ecchymotiques dont l'une est prélevée.

8- Coecum et Colon

l'un et l'autre sont normaux.

Ouverture de la cavité thoracique

Les deux plèvres présentent des adhérences facilement clivables. Elles ont un aspect dépoli. Il n'existe pas d'épanchement liquidien.

On note un hématome à la partie antéro-interne du 2^e espace inter-costal gauche.

Examen des organes intra-thoraciques

1- Péricarde

dès l'ouverture de la cavité thoracique on est frappé par l'aspect dépoli du péricarde. Epais, d'un blanc nacré il est recouvert sur sa face interne de très nombreuses fausses membranes épaisses et jaunâtres. Le feuillet viscéral identique, est recouvert des mêmes fausses membranes.

2- Coeur

le coeur pèse 340 g. de volume normal, il est de couleur rose pâle modifié par les dépôts fibrino-purulents. Sa consistance est molle. A l'ouverture des cavités l'examen de l'endocarde révèle:

- endocarde pariétal

Il présente une zone dépolie au niveau de la chambre pré-aortique, sous forme de petites granulations très fines.

- endocarde valvulaire

valvule mitrale

Elle mesure 90mm - elle présente des végétations très fines, verruqueuses et blanchâtres sur le

bord libre de la valvule d'une part, au niveau de l'implantation des cordages tendineux sur le pilier antéro-droit, d'autre part.

valvule tricuspide

Elle mesure 105mm. Son aspect est identique mais en plus modéré. Les végétations siègent sur la valvule et au lieu d'implantation des cordages.

sigmoïdes aortiques et pulmonaires

Elles mesurent l'une et l'autre 70mm. Elles présentent l'une et l'autre deux petites végétations sur l'une de leurs valvules.

- étude des coronaires

Leur origine sont largement perméables. Elles montrent souples et perméables sur tout leur trajet.

- étude du myocarde

Le myocarde est mou, mais on ne rencontre nul part de traces anciennes d'infarctus.

Les mensurations sont les suivantes :

droit: 3 à 4mm recouvert d'une épaisse couche graisseuse

gauche: 12 à 13 mm.

3- Aorte

l'aorte est élastique, normale; elle présente cependant quelques dépôts blanchâtres de 1 à 2mm de diamètre.

4- Oesophage

normal, sa muqueuse est pointillée de nombreux points échyмотiques.

5- Ganglions

les ganglions dans l'ensemble sont peu modifiés. L'un d'eux, le latéro-trachéal droit échyмотique et infiltré de graisse est prélevé.

6- Poumons

les poumons sont normaux dans l'ensemble, mais le poumon droit présente une zone emphysemateuse au niveau du lobe moyen tandis que le poumon gauche est recouvert d'une pellicule d'aspect fibrineux.

- dissection de l'arbre bronchique: elle se révèle normale. La muqueuse bronchique est d'apparence normale, recouverte d'un peu de mucus et de sérosité. On note l'abondance des formations ganglionnaires qui accompagnent les gros troncs bronchiques.

- aspect à la coupe: le parenchyme de teinte saumon, est plus foncé à droite qu'à gauche et en particulier au niveau du lobe inférieur droit. L'expression du parenchyme fait sourdre une sérosité mousseuse au niveau de tous les lobes, sauf au niveau du lobe inférieur droit d'où s'écoulent

quelques gouttes de sang. Le lobe moyen donne une sensation de fin crépitement.

Tous les lobes flottent sauf le lobe inférieur droit.

Examen des organes pelviens

1- Vessie,

présence d'ecchymoses dans la sous-muqueuse.

2- Utérus

de consistance dure il est très blanc à la coupe.

3- Ovaires

blanchâtres à la surface, ils sont à la coupe de couleur rosée et d'aspect normal.

4- Rectum

normal.

Examen du cerveau

L'examen du cerveau en dehors d'une méningite d'aspect purulent n'a pas montré de caractères particuliers.

CONCLUSIONS

Il faut souligner :

Le caractère disséminé, étendu et plurivalvulaire de l'atteinte de l'endocarde.

L'importance et la diffusion des lésions des séreuses dont l'aspect est celui d'un dépôt de fausses membranes (péricarde) fibrineux (plèvre) purulent (méninges)

Les lésions rénales très discrètes.

Le caractère ecchymotique des lésions du tube digestif.

TECHNIQUES

Nous avons centré notre étude sur les lésions vasculaires. Notre attention a porté sur leur dissémination sur leur évolution.

Pour les mettre en évidence nous avons dû faire un nombre important de prélèvements d'une part, des coupes en séries d'autre part. En effet les lésions du LED sont non seulement disséminées, mais dans de nombreux organes leur dispersion est telle que plusieurs prélèvements en sont exempts.

Etude topographique des lésions

Nous avons fait une étude topographique des lésions dans trois organes où elles étaient particulièrement importantes :

Reins

Nous avons fait des coupes suivant trois plans : les unes perpendiculaires à la grande courbure du rein et horizontales, les autres verticales, enfin un troisième groupe parallèle au cortex et coupant successivement celui-ci depuis la base des pyramides de Malpighy jusqu'à la capsule.

Il a été fait des coupes en séries de ces différents prélèvements.

Foie et pancréas

Pour ces deux organes il a été fait des coupes en série dans un plan seulement.

Etude des altérations du tissu conjonctif

Nous avons étudié successivement :

- le collagène et la substance fondamentale
- les fibres de réticuline
- les fibres élastiques
- les éléments cellulaires.

Collagène

Cette étude a été faite :

au moyen des colorants plus ou moins spécifiques des fibres collagènes: les colorants de Mallory (à l'orange G et à l'acide phosphotungstique), de Masson (vert et bleu) de Van Gieson.

- La colorabilité particulière de la dégénérescence fibrinoïde par le Bleu de toluidine.
- Sa réaction positive au réactif Schiff.

Réticuline

par la coloration de Vilder

Fibres élastiques

par les colorants à l'orcéine et par la coloration de Weigert.

Eléments cellulaires

l'étude des noyaux au moyen de la réaction de Feulgen et par le réactif de Schiff, pour la recherche des "Corps Hématoxiliques".

ETUDE HISTOLOGIQUE

Les lésions prédominent :

au niveau du coeur

atteinte de l'endocarde et du péricarde,
à un moindre degré du myocarde.

au niveau des reins

dont les artérioles sont particulièrement frappées tandis que le parenchyme lui-même est relativement peu atteint.

au niveau des séreuses

péricarde et plèvre, sont atteints d'une manière identique.

Ces lésions sont diffuses :

en effet, les artères de petit calibre de nombreux viscères sont le siège d'altérations en tous points semblables à celles décrites au niveau du rein. On les trouve au niveau du foie, de la rate, des surrénales, de l'oesophage, de l'iléon et de l'utérus, du pancréas, des ganglions.

Ces lésions ont toutes des caractères communs qui sont : une atteinte du tissu conjonctif : altération du collagène, de la substance fondamentale, des fibres élastiques, et des fibres de réticuline ; enfin, des éléments cellulaires. Cette atteinte s'accompagne parfois (rein, cœur, rate, ganglions) de la présence de "Corps Hématotoxiliques".

COEUR (planche I-fig.1 et 2.

Endocarde

l'endocarde auriculaire

l'endocarde auriculaire est relativement peu atteint, les seules lésions rencontrées consistent en une multiplication des éléments cellulaires qui sont immédiatement sous-jacents à l'endothélium. Dans cette région l'endocarde est épais, il comprend en profondeur, plusieurs couches de fibres élastiques. La mise en évidence de celles-ci ne montre pas de modifications.

l'endocarde valvulaire

- le pied d'insertion des valvules qui est essentiellement formé d'un tissu conjonctif lâche où s'insinuent des capillaires, ne présente pas non

plus d'altérations en dehors de discrets infiltrats inflammatoires.

- la valvule elle-même
la valvule mitrale comme la tricuspide ont perdu leur régularité, elles sont bosselées, le tissu fibreux dense qui les constitue forme des nodules arrondis, en plusieurs points, l'endothélium est ulcéré.

on distingue à ce niveau:

- soit des lésions minimales (comme par exemple au niveau de la valvule mitrale). Les fibres collagènes deviennent épaisses, éosinophiles et fortement réfringentes (*Pl.2*). Cette altération est très limitée et s'accompagne d'une prolifération des éléments fibroblastiques dont certains présentent des altérations nucléaires évidentes.
- soit des lésions plus importantes par leur étendue (nettes au niveau de la valvule tricuspide : voir le schéma I).
 - les unes sont superficielles et semblent récentes; la substance éosinophile, très réfringente fait hernie ulcérant l'endothélium. Plus en profondeur les fibres de collagène sont dissociées par un infiltrat inflammatoire polymorphe signifiant l'origine relativement récente d'une telle lésion (*Pl.4*).
 - d'autres plus profondes ont un caractère beaucoup plus ancien. Elles sont voisines de la dernière lésion décrite. Il s'agit de nodules arrondis siégeant dans la partie moyenne de la valvule - celle-ci est formée normalement à ce niveau, de fibres collagènes nombreuses, denses et parallèles; au niveau de ces nodules les fibres perdent leur parallélisme, forment des amas tourbillonnant, leur affinité tinctoriale est moins précise et tend même franchement vers l'éosinophilie. La plupart des éléments cellulaires sont altérés. Les noyaux sont pycnotiques ou prennent un aspect distordu, une coloration homogène lie-de-vin caractéristique des "Corps Hématotoxiliques" (*Pl.5*).

L'étude de la métachromasie par le Bleu de Toluidine s'est révélée positive à ce niveau. (*Pl.3*).

Ces lésions s'accompagnent d'une atteinte de l'endothélium qui en dehors des ulcérations présente, avec une grande fréquence et souvent dans des régions où la seule altération sous-jacente est une multiplication des éléments cellulaires, des modifications cellulaires qui se traduisent par un aspect

flou des cytoplasmes et une pycnose nucléaire. Les colorations des fibres élastiques (il n'existe normalement à ce niveau qu'un fin liséré sous-endothelial) montre en plusieurs points une atteinte de celles-ci. Les fibres de réticuline sont épaissies, dissociées et fragmentées.

endocarde ventriculaire

A ce niveau, tant sous la valvule mitrale que tricuspidale, les lésions sont essentiellement aiguës. Normalement l'endocarde est mince, réduit à une fine bordure conjonctivo-élastique sous-endothéliale. Les lésions sont végétantes, elles font perdre aux piliers leur régularité. En certains points d'un aspect plus ancien, elles forment un tissu conjonctivo-vasculaire faisant pont entre les cordages. Il s'agit d'une nécrose éosinophile superficielle, formant parfois de véritables efflorescences. On peut trouver en bordure quelques restes nucléaires, noyaux volumineux pycnotiques vestiges sans doute de l'endothélium. Cette substance enserme des noyaux pycnotiques, des corps hématoxiliques. On rencontre de plus des masses bleutées d'aspect pulvérulent. Corps hématoxiliques libres et groupés en amas se colorant par la réaction de Hotchkiss et de Feulgen. Les colorations bactériologiques par contre sont négatives.

Ces formations sont limitées en profondeur par une prolifération cellulaire où prédominent les histiocytes et les fibroblastes. La plupart de ces éléments sont altérés.

Les fibres de collagène sont aussi le siège d'altération, elles sont difficilement colorables.

La mince lame de fibres élastiques est toujours altérée dans cette zone.

Nous soulignons ici l'importance des lésions histologiques que nous avons rencontrées; leur étendue et leur particularité de diffuser depuis la valvule (pocket lesion de Gross) jusque sur les piliers. Trait particulier au L.E.D.

Péricarde (Pl. 6)

Les lésions sont identiques qu'il s'agisse du cœur droit ou du cœur gauche.

Le péricarde est le siège d'une réaction inflammatoire caractérisée :

par un dépôt superficiel de fibrine

par une réaction conjonctivo-cellulaire profonde.

La zone superficielle

est formée d'un dépôt de fibrine dont le réseau plus

ou moins lâche enserrée dans ses mailles des éléments cellulaires. Parfois ce dépôt est très dense formant de véritables plages rosées et anhistes. Les éléments cellulaires sont des noyaux pycnotiques, des "corps hématoxiliques", pouvant former de véritables agglomérats. Plus en profondeur l'altération des éléments cellulaires est moins importante, elle aboutit sans transition à la région sous-jacente.

La deuxième zone moyenne

cette zone est formée d'une réaction vasculaire prédominante, elle est caractérisée par la présence de nombreux capillaires néo-formés dont la paroi est turgescente. Leur lumière est remplie d'hématies, de polynucléaires et de lymphocytes; leur axe est orienté avec une grande fréquence dans le sens de "pousses" s'insinuant souvent très près de la fibrine superficielle. La réaction cellulaire est formée d'un afflux de cellules variées et nombreuses où prédominent les plasmocytes, les hystiocytes, les fibroblastes. Collagène et substance fondamentale sont difficiles à distinguer et se colorent mal.

La troisième zone la plus profonde

montre la prédominance de la substance fondamentale et du collagène alors que les éléments cellulaires sont beaucoup moins nombreux. Les fibres collagènes sont devenues plus visibles et plus épaisses, mais elles sont toujours d'une affinité tinctoriale imprécise et souvent se voient limitées à de petites mottes compactes. Dans certaines zones les altérations sont même beaucoup plus franches et nous voyons apparaître une éosinophilie nette. Ce dernier aspect s'accompagne d'une réaction cellulaire où prédominent les fibroblastes.

Le tissu cellulo-adipeux sous-jacent

est le siège de réactions qui ne se voyaient avec netteté qu'au niveau de la valvule tricuspidé.
(schéma)

A ce niveau entre le péricarde et le myocarde, le tissu adipeux qui recouvre l'oreillette est le siège de phénomènes inflammatoires. On y trouve d'une part les lésions des vaisseaux dont la paroi est transformée en un anneau éosinophile et réfringent. D'autre part d'une modification des cellules adipeuses elles-mêmes: ces cellules sont séparées par un important infiltrat inflammatoire polymorphe où abondent les débris nucléaires pycnotiques. Certaines cellules sont volumineuses leur cytoplasme clair refoule à la périphérie le noyau; ces cellules ont tendance à se disposer en couronne autour de cellules adipeuses normales.

Enfin dispersés un peu partout on rencontre de discrets infiltrats inflammatoires péri-vasculaires (artère et veine) et même jusque dans la gaine adventitielle de filets nerveux.

Myocarde

Nous n'avons rencontré de lésions des fibres musculaires et du tissu conjonctif interfasciculaire que dans les régions très voisines de lésions du péricarde et de l'endocarde.

Les fibres musculaires sont le siège d'altérations qui n'ont pas d'aspect particulier: fibres de tailles inégales à l'intérieur d'un même faisceau, aspect irrégulier, étoilé, ou volumineux de leurs noyaux. Le cytoplasme de ces fibres contient parfois des vacuoles. Dans les régions où les fibres présentent de telles altérations, le tissu conjonctif est lui aussi atteint: infiltrats inflammatoires polymorphes, nombreux capillaires, épaississement des fibres collagène, parfois œdème important.

Vaisseaux

Nous regroupons ici les différentes altérations vasculaires que nous avons trouvées en faisant l'étude du cœur: ces altérations ne sont pas très importantes, ce sont le plus souvent de discrets infiltrats inflammatoires (pied d'insertion des valvules, épicardes), plus rarement sous forme d'une nécrose complète de la paroi vasculaire (épicarde). Les différentes coupes faites des coronaires n'ont pas montré de lésions de celles-ci.

ETUDE DES REINS

Les lésions rénales sont avec les lésions cardiaques les plus importantes. Les différents constituants du parenchyme rénal ne sont pas atteints avec la même intensité. Les lésions prédominent au niveau des artères et les altérations du parenchyme lui-même ne sont que secondaires aux lésions vasculaires.

Lésions vasculaires

Elles sont caractérisées :

- a) par leur aspect histologique
- b) par leur localisation
- c) par leur évolution, la notion de poussées successives se dégage très nettement des deux études précédentes.

Aspect histologique

Dans la paroi de l'artère elles sont :

- soit très localisées et peuvent être considérées comme les plus minimales.
- soit généralisées et intenses dénotant un caractère aigu et brutal.
- soit plus ou moins intense, mais remaniées signifiant leur ancienneté.

- Lésions primitives

elles sont visibles sur des coupes tangentielles et sur des coupes transversales. Dans les deux cas les lésions sont très limitées. Il s'agit de l'apparition d'une substance se colorant en rouge brillant par la coloration de routine à l'hémateine éosine safran.

Cette substance se dépose au niveau de l'intima ou de la média (*Pl. 12-I.*). Très souvent s'y associe une altération de l'endothélium dont les cellules deviennent volumineuses et ont tendance à faire hernie dans la lumière du vaisseau. Quant à la région périventriculaire elle est très rapidement le siège d'un infiltrat polymorphe; où l'on rencontre des plasmocytes, des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles, hystiocytes, des fibroblastes.

Ces lésions entraînent une atteinte localisée des fibres élastiques (*Pl. 10*).

Très rapidement cette atteinte n'est plus localisée et la paroi est intéressée sur tout son pourtour par le dépôt de cette substance.

Le hasard de certaines coupes tangentielles nous a permis de voir que ces altérations s'échelonnaient le long de l'artère en formant de petits foyers séparés par des intervalles sains. Souvent les altérations prédominent au niveau du "départ" de rameaux de subdivision (*Pl. 11*).

- Lésions plus évoluées

elles sont très visibles dès un faible grossissement et frappent l'attention par leur fréquence et par leur intensité.

Elles sont formées par une atteinte massive de la paroi de l'artère qui se trouve transformée en un anneau dense et réfringent fortement éosinophile sur les colorations standards. Sur les colorations plus électives du collagène on note des teintes de transition entre cette "fibrinoïde" et le collagène = c'est ainsi que sur les coupes colorées par le colorant de Mallory (orange G) nous voyons des teintes orangées et le passage progressif du bleu au rouge. Les fibres élastiques ne sont plus colorables. Associées à cette altération intense de

la média et de l'intima les cellules endothéliales sont turgescentes, il existe une intense prolifération fibroblastique qui fait hernie et encombre la lumière du vaisseau. Peu à peu la lumière est en partie obstruée par un magma où les cellules en partie altérées, peuvent donner l'image d'un thrombus (*Pl. 12. fig. II et III*).

Les lésions de l'adventice sont très importantes, l'infiltrat inflammatoire est diffus, disloque les formations tubulaires voisines. Ce sont dans de tels infiltrats que l'on rencontre le plus souvent des corps hématoxiliques et des noyaux pycnotiques.

- Lésions plus anciennes

ces lésions sont caractérisées par l'imprégnation du magma ainsi formé par des fibres collagènes. On assiste à un remaniement de la paroi qui est faite d'un tissu conjonctif jeune riche en fibroblastes. Dans le tissu assez lâche qui occupe la lumière du vaisseau on voit s'organiser une reperméabilisation, petits conduits bordés par un endothélium. On peut constater la présence de deux ou même trois orifices. (*Pl. 12-IV*).

Ces lésions sont les plus évoluées qui soient visibles au niveau du rein.

Localisation des lésions

Les coupes en série que nous avons faites nous ont permis d'étudier le trajet des vaisseaux et ainsi de pouvoir localiser le siège de ces lésions. (*Pl. 7*)
Nous avons constaté :

- la prédominance des lésions dans la région sous-corticale. Elles sont accompagnées de lésions glomérulaires et tubulaires.
- l'atteinte des artères inter-lobulaires d'une part, des artères de plus petit calibre jusqu'aux artérioles afférentes au glomérule d'autre part. Les artères arquées et les artères inter-lobaires conservent par contre une remarquable intégrité. On retrouve des lésions artérielles au niveau des artères de petit calibre qui irriguent les calices et le bassin.

Les coupes parallèles à la capsule nous ont permis d'étudier les artères inter-lobulaires. Ces coupes ont été faites en série depuis la base des pyramides de Malpighi jusqu'à la capsule. Nous avons fait le pourcentage des artères intactes, des artères présentant des lésions récentes et des artères présentant des lésions anciennes. Nous avons constaté : (*Pl. 8 et 9*)

- que près de la pyramide de Malpighi, c'est-à-dire au niveau des artères arquées le pourcentage des lésions artérielles était très faible.
- que progressivement, les artères lésées se font plus nombreuses et qu'enfin dans la région sous-capsulaire, la plupart des artères présentaient des lésions déjà remaniées.

Il semble se dégager de cette étude que les lésions se font par poussées successives, les plus anciennes étant sous-capsulaires. C'est à ce niveau d'ailleurs que les lésions du parenchyme rénal sont les plus importantes.

Les lésions aiguës sont par contre localisées dans une zone plus profonde et forment sur les coupes standards un pointillé très net visible dès le faible grossissement.

Lésions glomérulaires

Nous avons vu leur relative intégrité devant l'atteinte diffuse des artères.

La plupart des glomérules atteints le sont d'une manière frustre, seuls quelques anses du flocculus présentent des lésions plus ou moins intenses mais toujours limitées (*Pl. 13 et 14*).

Ces lésions consistent en une nécrose éosinophile, fortement réfringente, le plus souvent localisée au pôle vasculaire et associées à une atteinte du même type de l'artériole afférente. Cette nécrose n'est pas toujours homogène, elle est associée à des altérations nucléaires: les cellules présentent des noyaux volumineux, distordus, parfois homogènes et pourpres (corps hématoxiliques).

L'étude des différents constituants du glomérule par les colorations appropriées nous a permis de constater la remarquable intégrité de la membrane basale des anses du flocculus. Dans les zones où apparaît la nécrose fibrinoïde, la membrane basale est soit intacte et la nécrose semble à l'intérieur de la lumière du capillaire, soit en même temps à l'intérieur et dans la paroi même du capillaire et s'accompagne dans ce cas d'une altération de la membrane basale qui n'est plus colorable. Ce fait est particulièrement visible sur les coupes colorées par la réaction de Hotchkiss qui permet de plus de voir facilement les Corps Hématoxiliques. Nous n'avons pas vu d'infiltrat inflammatoire associé. Rarement ces lésions s'accompagnent d'une atteinte de la capsule de Bowman. Par la coloration de Mallory nous n'avons pas vu

de nuances différentes dans cette nécrose qui s'est toujours révélée très fortement éosinophile.

Les autres altérations rencontrées sont banales et se rencontrent dans toute atteinte rénale : aspect parfois épaissi des anses du flocculus sans modifications tinctoriales; multiplication des éléments cellulaires, enfin parfois une discrète sclérose des anses du flocculus. Ces altérations ne se rencontrent que dans la partie proche de la capsule où elles sont associées aux lésions tubulaires.

Nous n'avons pas vu de lésions de type "Wire Loop". Les lésions que nous venons de décrire se rapprochent des lésions décrites par Klemperer sous le terme de "Nécrose focale" ou de "Thrombi Hyalins".

Lésions tubulaires

Ces lésions ne sont pas très étendues elles sont localisées dans la région sous-capsulaire et semblent en relation avec les lésions vasculaires anciennes. Elles forment dès le faible grossissement un liseré continu où le parenchyme rénal est difficile à étudier. Il existe en effet, un aspect uniforme des tubes dont la plupart sont indifférenciés, petits ils sont bordés d'un épithélium ne présentant pas de signes fonctionnels. Certains sont dilatés, leur lumière est comblée par des cylindres hyalins. Enfin certains tubes présentent dans le cytoplasme des granulations fortement positives par la réaction de Hotchkiss.

La médullaire est par contre rigoureusement intacte.

Tissu interstitiel

Il n'existe pratiquement pas de lésions. Les infiltrats inflammatoires qui forment un important manchon périvasculaire dans certaines lésions aiguës, dissocie les tubes. On rencontre quelques infiltrats moins importants, une modification de l'affinité tinctoriale des fibres collagènes, mais ces altérations sont très modérées.

Calice et bassin

Les seules altérations rencontrées sont vasculaires. Plusieurs artères que l'on peut suivre grâce aux coupes faites en séries sont le siège de lésions de type aigu, entourées d'un infiltrat inflammatoire important qui diffuse dans le tissu adipeux.

ETUDE DES SEREUSES

Les lésions de la plèvre et du péricarde sont du même type. Elles sont caractérisées par une nécrose superficielle où sont disséminés des noyaux pycnotiques, et des corps hématoxiliques, par une réaction conjonctivo-vasculaire sous-jacente.

Nous avons décrit ces altérations à propos du péricarde (*Pl. 6 et 15*).

Les altérations des méninges ne sont pas du même type: Elles sont formées par un dépôt de cellules plus ou moins altérées dont on peut cependant reconnaître, des lymphocytes, des hystiocytes, très rarement des polynucléaires. Ces cellules sont très nombreuses, elles sont déposées le long de la méninge qui elle-même n'offre pas de caractères particuliers.

ETUDE DU TUBE DIGESTIF ET DE SES ANNEXES

Oesophage (Pl. 16)

L'oesophage est le siège d'ulcérations étendues, et profondes. Ces ulcérations sont comblées par un magma de fibrine contenant des débris cellulaires. On reconnaît facilement des cellules malpighiennes altérées.

Plus en profondeur et s'étendant en plusieurs points jusqu'au faisceau musculaire interne, une prolifération cellulaire et conjonctive où sont disséminés de nombreux capillaires néo formés. Certains de ces capillaires présentent des altérations nettes: leur endothélium est difficilement colorable, mal limité et riche en éléments cellulaires plus ou moins altérés. Leur lumière est parfois comblée par une substance se colorant en rose sur les coupes standards.

Iléon (Pl. 17)

Au niveau de l'iléon les altérations sont vasculaires. On note une atteinte des artères irriguant la sous-muqueuse. Plusieurs artères des prélèvements effectués sont entourées d'un manchon inflammatoire, leur lumière est en partie comblée par un dépôt de substance éosinophile dans lequel il est difficile de reconnaître quelques éléments cellulaires, leur paroi est transformée en un anneau fortement éosinophile et très réfringent. La sous muqueuse est le siège d'un important oedème. Les faisceaux musculaires sont normaux ainsi que la sous-séreuse. Les autres fragments du tube digestif qui ont été prélevés sont normaux.

Foie

Le parenchyme hépatique est remarquablement indemne de toute altération bien qu'il y ait des lésions vasculaires.

La capsule de Glisson est épaissie et scléreuse. On doit noter seulement une hyperplasie assez nette des cellules de Kuppfer.

Les cellules hépatiques sont normales on ne note ni surcharge graisseuse, ni hyperplasie, ni nécrose.

Les travées conjonctives sont normales sans atteinte du collagène.

Les éléments vasculaires atteints sont :

- les artères de petit calibre qui cheminent dans les cloisons conjonctives, les lésions sont caractérisées par l'importance de la destruction de la paroi artérielle, et l'étendue de l'infiltrat inflammatoire péri-adventitial. Cette atteinte prédomine au départ des rameaux secondaires.

- artérioles des espaces portes, dans le voisinage des lésions artérielles que nous venons de décrire. Cette atteinte se caractérise par la prolifération de l'endothélium, l'impression de thrombus obstruant leur lumière et l'absence de tout infiltrat cellulaire.

Pancréas (Pl. 18)

Le pancréas qui était macroscopiquement normal, présente deux sortes de lésions :

d'une part des lésions vasculaires

d'autre part des lésions que nous n'avons pu identifier et que nous nous contenterons de décrire.

Lésions vasculaires

Deux sortes de vaisseaux sont atteints :

- les artères de petit calibre qui cheminent dans les cloisons conjonctives. Cette atteinte est rare; elle est caractérisée par l'atteinte totale de la paroi vasculaire, un dépôt de substance fibrinoïde, un infiltrat périadventitial.

Peu d'artères sont atteintes et plusieurs prélèvements étaient négatifs.

- les artérioles qui cheminent dans les lobules sont par contre atteints avec une grande fréquence. Bien souvent la lumière vasculaire est oblitérée par une masse homogène, faiblement éosinophile. Parfois dans de très petites artérioles, cette masse est très fortement éosinophile ne laissant subsister que deux noyaux pyknotiques à la périphérie, permettant de se rendre compte qu'il s'agit d'un vaisseau.

Les artérioles afférentes aux îlots de Langerhans sont atteints avec la même fréquence que les autres.

Autres lésions "anneaux éosinophiles"

Il s'agit d'anneaux plus ou moins volumineux, les uns de la taille d'environ deux cellules parenchymateuses, les autres de la taille de plusieurs cellules. Leur centre

est optiquement vide, l'anneau lui-même est formé d'une substance très réfringente parfois lamellaire qui varie suivant la taille de ces formations; les plus petites ont une paroi épaisse dont la matière peut prendre une striation fine perpendiculaire à la circonférence; les plus volumineux ont une paroi très fine à peine visible.

Affinités tinctoriales :

Cette matière très réfringente se colore comme la substance fibrinoïde par le safran, le Van Gieson et le Mallory. Elle diffère cependant de la fibrinoïde :

en effet ces formations ne se colorent pas par le bleu de Toluidine, elles restent incolores et réfringentes. De même les colorations mettant en évidence les fibres de réticulines - les fibres élastiques sont négatives.

Le muci-carmin est lui aussi négatif.

Siège:

Ces formations siègent le plus souvent en plein parenchyme glandulaire. Aussi bien au centre qu'en périphérie. On peut cependant en trouver quelques unes dans les espaces conjonctifs. Ils sont soit uniques, soit groupés par deux, trois ou même plus. Ils ne prennent aucune disposition spéciales, ne semblent pas avoir de rapport avec les lésions vasculaires.

Le parenchyme glandulaire lui-même, glande exocrine et endocrine est remarquablement intact.

Il ne nous a pas été possible de voir des formes de transitions nous permettant de juger d'une origine quelconque des "anneaux" que nous venons de décrire.

ORGANES LYMPHO-HEMOPOIETIQUES

Rate

La rate est entourée d'une capsule épaisse mais les éléments qui la constitue sont normaux.

Les travées fibreuses elles aussi sont normales, nous n'avons pas noté de modifications des fibres de collagène, les fibres élastiques et les fibres de réticuline sont normales

Il n'est pas possible de reconnaître des corpuscules de Malpighi; les éléments cellulaires sont répartis d'une manière uniforme, aspect dû à l'oedème et aux nappes de suffusions hémorragiques qui ont tendance à effacer toute structure. Les cellules sont polymorphes, leurs noyaux peuvent présenter des altérations: pycnose, homogénéisation et couleur lie-de-vin des "corps hématotoxiques"

Les lésions vasculaires rencontrées siègent au niveau des artères pénicillées; elles sont peu répandues et se

limitent en une prolifération de la zone sous-endothéliale; masse rose, anhiste qui refoule un endothélium dont les éléments sont particulièrement volumineux. On peut rencontrer des images de thrombose.

Ganglions

Les ganglions présentent un aspect homogène et pâle. En effet un caractère constant des ganglions prélevés est l'importance de l'oedème qui efface toute structure. Les flots lymphoïdes ne sont pas visibles.

Les cellules elles-mêmes sont polymorphes et présentent des altérations nucléaires. On voit dispersés dans ces zones des corps hématoxiliques libres ou groupés en agglomérats.

Dans la région sous-capsulaire on note des zones de suffusions hémorragiques.

Des lésions artériolaires: ce sont les artéριοles qui sont au voisinage du hile qui sont le plus souvent atteintes. Comme dans la rate, ces lésions sont caractérisées par un dépôt faiblement éosinophile siégeant dans la zone sous-endothéliale, tandis que le reste de la paroi artérielle est normal.

Un des ganglions médiastinal prélevé présente des signes d'adénite subaiguë; le centre est occupé par un tissu cellulo-graisseux, tandis que la périphérie de la capsule est mal limitée.

LESIONS VASCULAIRES

Synthèse des lésions rencontrées

De cette étude nous remarquons que les lésions sont artérielles et peuvent prendre deux aspects :

Aspect et Siège

- le dépôt d'une substance fibrinoïde sur tout le pourtour ou une partie seulement de la paroi vasculaire.

Ce dépôt s'accompagne : d'une prolifération des éléments conjonctifs sous-endothéliaux, d'une atteinte des fibres élastiques qui ne sont plus colorables; d'un infiltrat péri-adventitial.

Ces lésions d'un type aigu ont été rencontrées au niveau d'artères de petit calibre :

artères interlobulaires du rein (*Pl. 10-11-12*)

artères cheminant dans les cloisons conjonctives du foie et du pancréas.

artères de la région profonde de l'endomètre

artères de la graisse péri-surrénalienne (*Pl. 19 et 20*)

artères de la sous-muqueuse de l'iléon (*Pl. 17*)

Ces altérations n'entraînent pas d'altérations importantes des parenchymes qu'elles irriguent; mais on trouve

fréquemment dans leur voisinage des altérations d'artérioles. (pancréas, foie, reins).

L'importance du dépôt de fibrinoïde et de la prolifération fibroblastique peut être telle qu'elle entraîne une obstruction de la lumière du vaisseau. Dans le rein seulement nous avons rencontré une évolution de ces lésions: l'apparition d'un tissu conjonctif dont les fibres collagènes se colorent à nouveau en jaune sur les coupes standards au safran, la présence de canalicules bordés par un endothélium, donnent à de tels vaisseaux un aspect d'artères reperméabilisées.

- l'oblitération de la lumière vasculaire par un dépôt anhiste ou très pauvre en cellule, faiblement coloré par l'éosine et ne s'accompagnant pas d'infiltrat périphérique.

Ces lésions se rencontrent au niveau des artérioles:

- artérioles afférentes au glomérule (*Pl. 14*)
- artérioles irriguant le myocarde
- artérioles intra-parenchymateuses du pancréas
- artérioles des espaces portes du foie
- artérioles du hile des ganglions
- artérioles pénicillés de la rate
- capillaires néo-formés de l'oesophage.

Spécificité de ces lésions

Les lésions aiguës des artères de petit calibre semblent identiques aux altérations rencontrées au cours de la Péri-artérite noueuse.

La Péri-artérite noueuse est caractérisée histologiquement par une atteinte vasculaire prédominant au niveau des artères de moyen calibre tandis que les artères de petit calibre sont moins fréquemment altérées.

Il s'agit au stade aigu, d'une nécrose de la média associée à un granulome périvasculaire, évoluant vers la fibrose avec rupture de la membrane élastique interne, prolifération fibroblastique et thrombi organisés on note assez fréquemment des dilatations anévrysmales.

Au stade aigu il n'est pas possible de faire la distinction entre LED et PAN. En effet dans l'un et l'autre cas la nécrose fibrinoïde de la paroi avec atteinte des éléments élastiques, le granulome périphérique sont sensiblement identiques - En fait, dès ce stade la divergence réside dans la localisation de telles lésions: elles prédominent sur les artères de petit calibre dans le LED, au niveau des artères de moyen calibre dans la PAN.

Dans la PAN ces lésions évoluent vers la fibrose et aboutissent à un aspect de "lésions fixées" ce n'est pas le cas dans le LED où les seules altérations en voie de

cicatrisation n'aboutissent qu'à une image d'artère reperméabilisée. Ce fait pouvait concorder dans notre cas avec l'évolution rapide de la maladie, mais nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de description de "lésions fixées cicatricielles".

Enfin, un fait fréquemment rencontré dans la PAN est l'apparition de dilatations anévrysmales, nous n'en avons pas vu dans notre cas et les quelques auteurs qui les citent soulignent leur rareté dans le LED.

Un dernier élément différentiel est la localisation uniquement artérielle des lésions du collagène dans le PAN contrastant avec leur diffusion au niveau de l'endocarde, les séreuses, et même du tissu conjonctif du péritoine, du derme, dans le LED.

Cependant bien qu'il s'agisse de lésions qui ne frappent pas les mêmes artères, et qui évoluent différemment on ne peut être frappés par des traits communs :

- ces lésions vasculaires atteignent les mêmes organes : elles prédominent au niveau du rein
elles sont très fréquentes au niveau du foie, du coeur, de la rate, du tube digestif, du pancréas.
- elles entraînent relativement peu de lésions parenchymateuses.
- elles sont localisées, formant une atteinte segmentaire qui laisse des zones où la paroi vasculaire est intacte.
- elles prédominent aux points de départ d'embranchements.

CONCLUSIONS

Ce cas étudié est caractérisé cliniquement par la rapidité de son évolution; histologiquement par la diffusion des lésions vasculaires dont la plupart sont d'un type aigu; par la diffusion des lésions de l'endocarde; par l'importance des lésions des séreuses. De telles lésions sont toutes d'un type aigu, mais elles montrent cependant des poussées successives que l'on distingue nettement au niveau de l'endocarde des reins.

3^{ÈME} PARTIE

ESSAI PATHOGENIQUE

3^{ÈME} PARTIE

ESSAI PATHOGENIQUE

Les lésions histologiques rencontrées dans le Lupus Erythémateux aigu disséminé se groupent nous l'avons vu sous un "dénominateur commun": la Dégénérescence Fibrinoïde du Collagène. Elles sont de ce fait ~~non sans~~ rapports avec les lésions d'hypersensibilité où une telle altération apparaît elle aussi.

Il existe de plus un ensemble de faits particuliers au LED qui sont en rapport avec une dégradation nucléaire : d'une part les "corps Hématotoxiques" sur les coupes histologiques, d'autre part les "cellules LE" dans le sang de ces malades.

Les caractères histologiques et histochimiques de ces différents constituants, sont les suivants :

Dégénérescence fibrinoïde du collagène

Substance fortement réfringente qui apparaît au niveau des parois vasculaires, de l'endocarde dans le tissu conjonctif qui forme les capsules du foie, de la rate, du médiastin postérieur, du péritoine postérieur.

Elle se distingue histologiquement par une modification des colorations que prennent normalement les fibres de collagène (Voir tableau ci-contre)

Cette altération a de plus la propriété de donner une réaction de Hotchkiss positive traduisant la présence de sucres réducteurs.

Parfois mais non toujours il s'y associe une modification de l'équilibre physico-chimique de la substance fondamentale qui devient métachromatique au bleu de toluidine.

Thrombi Hyalins, Wire Loop

Ces altérations rencontrées dans le rein au niveau des anses du flocculus des glomérules ont des caractères voisins de cette dégénérescence fibrinoïde.

	COLORANTS DU COLLAGENE			BLEU DE TOLUIDINE	COLORANT NUCLEAIRE	REACTIONS HISTOCHIMIQUES		
	Safran	Mallory Orange G	Van Gieson			Feulgen	Vert de Methyl Pyronine	Hotchkiss
								Sucres Réducteurs
Collagène	Jaune	Bleu	Rouge	Bleu	Hemateine	o	o	o
Dégénérescence Fibrinoïde	Rouge Brillant	Rouge Brillant	Jaune Verdâtre	Métachromasie ou non	o	o	o	Rouge ± Intensé
Thrombi Hyalins	Rouge Brillant	Rouge Brillant	Jaune Verdâtre	Bleu-vert	o	o	o	Rouge Intense
Noyau normal	o	o	o	Bleu foncé	Violacé	+	Vert	o
Noyau Pycnotique	o	o	o	Bleu très foncé	Violet Sombre	+		o
Corps Hématologique Corps Rouge	o	o	o	Bleu Foncé	Pourpre	+	Rouge	Rouge intense
Cellule LE	o	o	o			+	Rouge	

Ils en ont le même caractère réfringent, prennent les mêmes teintes par les colorants du Collagène.

Comme la "fibrinoïde" ils se colorent par la réaction de Hotchkiss et contiennent donc eux aussi des sucres réducteurs.

Cependant, de notre étude personnelle nous avons remarqué que les "thrombi hyalins" donnaient par le Bleu de Toluidine une teinte bleu-vert très caractéristique.

Corps Hématoxiliques

L'étude de ces corps hématoxiliques en les comparant avec les noyaux normaux et les noyaux pycnotiques donne les résultats suivants :

Corps hématoxiliques, noyaux normaux et noyaux pycnotiques présentent la même affinité pour l'hématoxyline mais les différences tinctoriales sont nettes :

Le noyau pycnotique est plus petit que le noyau d'une cellule identique normale, il se colore très profondément par l'hémateine et ne contient aucun dessin chromatinien reconnaissable.

Le corps hématoxilique et le "corps rouge" sont d'un volume égal au noyau des cellules normales du même type, ils sont colorés en lie-de-vin ou pourpre, ils n'ont pas eux non plus de dessin chromatinien reconnaissable.

Les colorations histochimiques montrent qu'ils contiennent de l'acide Désoxyribonucléique (réaction de Feulgen positive) mais que cet ADRN est à l'état dépolymérisé comme le prouverait leur changement d'affinité au vert de méthyl en faveur de la pyronine.

Ils ont de plus, le pouvoir de donner une réaction positive au Hotchkiss attestant là aussi la présence de sucres réducteurs.

Certains auteurs (Gueft et Laufer) ont voulu trouver dans ces faits une relation entre ces différentes lésions:

Les corps hématoxiliques seraient la première étape d'une dégradation nucléaire dont le stade ultime serait la dégénérescence fibrinoïde.

Cellule LE

La cellule LE est un granulocyte mûr contenant un corps homogène inclus. Cette masse est d'origine nucléaire et formée d'acide désoxyribonucléique dépolymérisé comme le prouvent les colorations de Feulgen et le Vert de Méthyl.

Cette cellule n'est pas sans avoir un certain rapport avec les corps hématoxiliques.

Les recherches effectuées ont permis de distinguer plusieurs faits en faveur d'une maladie par hypersensibilité dont l'antigène serait un "auto-antigène" d'origine nucléaire.

1- Le phénomène est strictement nucléaire :

- déjà les aspects morphologiques de la cellule LE sont très en faveur d'une telle conception.
- Robineau (77) en étudiant la formation de la cellule de Hargraves au moyen de la microcinématographie en contraste de phase à l'accélééré a obtenu des preuves irréfutables; ses conclusions sont les suivantes :

"La sensibilisation n'intéresse pas la totalité de la cellule, le cytoplasme est toujours détaché du noyau et rejeté par la cellule qui phagocyte. La phagocytose d'un noyau lésé ne s'opère jamais, tant que le cytoplasme lésé l'entoure complètement. Elle ne s'effectue que lorsqu'une partie du noyau est libérée du cytoplasme. C'est par cette partie libérée que le phagocyte s'accôle au noyau; Celui-ci est alors extrait rapidement de l'intérieur de la cellule. S'il s'agissait d'une phagocytose sans opsonisation, on ne comprendrait pas qu'elle fut préférentielle. L'opsonisation est donc très vraisemblable; le seul fait que le noyau soit phagocité paraît bien indiquer la spécificité nucléaire d'un facteur sérique responsable".

2- Ce phénomène spécifiquement nucléaire est dû à un facteur décrit par Haserick :

Ce facteur présente les caractères d'un anticorps :

- Il est présent dans la fraction II de Cohn qui migre avec les gamma-globulines.
- Il est absorbé spécifiquement par les noyaux, expériences de Miescher sur des noyaux isolés (Miescher 62)
- Consommation d'anti-globulines. (Miescher 63)

3- L'expérimentation permet de reproduire un phénomène similaire au moyen d'anticorps anti-noyaux, alors que les anticorps anti-cellules complètes donnent des aspects plus éloignés (Miescher 61).

4- Tout se passe comme si on se trouvait en présence d'un système auto-anticorps-auto-antigène nucléaire, mais cette hypothèse admise, il reste cependant un problème : pour quelles raisons, les noyaux peuvent-ils devenir antigénique ?

CONCLUSIONS

A propos d'un cas de Lupus Erythemateux aigu disséminé nous avons rappelé les caractères cliniques, biologiques et histologiques de cette maladie.

Les points essentiels de l'étude anatomo-pathologique que nous avons faite sont les suivants :

En ce qui concerne le type des lésions

Le caractère particulièrement aigu des lésions dites du collagène :

- dépolymérisation des mucopolysaccharides de la substance fondamentale,
- dégénérescence fibrinoïde du collagène,
- atteinte des fibres de réticuline et des fibres élastiques,
- réaction cellulaire intense,
- présence de nombreux "corps hématoxiliques".

Il s'agit d'une altération de tous les éléments qui constituent le tissu conjonctif.

En ce qui concerne le siège des lésions

- Lésions de l'endocarde valvulaire prédominant au niveau des valvules mitrale et tricuspide, diffusant le long des cordages et des piliers.
- Lésions des anses glomérulaires, non du type "Wire loop" mais sous forme d'une nécrose totale des anses sans réaction cellulaire associée. La prédominance des lésions vasculaires fait reculer au second plan de telles altérations.
- Lésions vasculaires disséminées, de différents types:
 - lésions intenses, aiguës, parcellaires ou totales de la paroi vasculaire, parfois mais non toujours associées à un infiltrat peri-adventitial.
 - lésions plus évoluées où la prolifération fibroblastique sous-endothéliale est intense, et obstrue partiellement la lumière du vaisseau donnant un aspect d'artère reperméabilisée.

Aspect de thrombose des capillaires et des artérioles sans atteinte de la paroi vasculaire elle-même autant qu'il est possible d'en juger.

- Polysérite inflammatoire intense, amicrobienne.
- Lésions pancréatiques, très particulières sous forme de cavités optiquement vides limitées par une substance hautement réfringente acidophile.

En ce qui concerne la topographie des lésions :

- Toutes les lésions caractéristiques observées sont à proximité d'un endothélium vasculaire, cardiaque, ou d'un mésothélium séreux. Ce fait ne peut être sans signification pathogénique.
- L'analyse des lésions artérielles observées montre leur prédominance dans les régions où les échanges physico-chimiques sont particulièrement importants.

Au niveau du rein l'atteinte artéritique a commencée dans la région sous-capsulaire pour s'étendre ensuite en profondeur. Dans les autres localisations viscérales elle est d'un type aigu et disséminé.

Si bien des aspects histologiques rencontrés ne sont pas spécifiques en eux-mêmes, leur siège et leur topographie sont très suggestifs de cette maladie.

Vu le Doyen
L. BINET

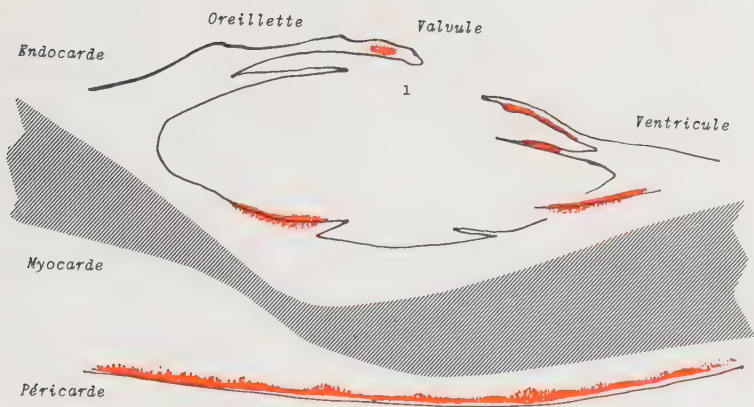
Vu le Président
Professeur DELARUE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

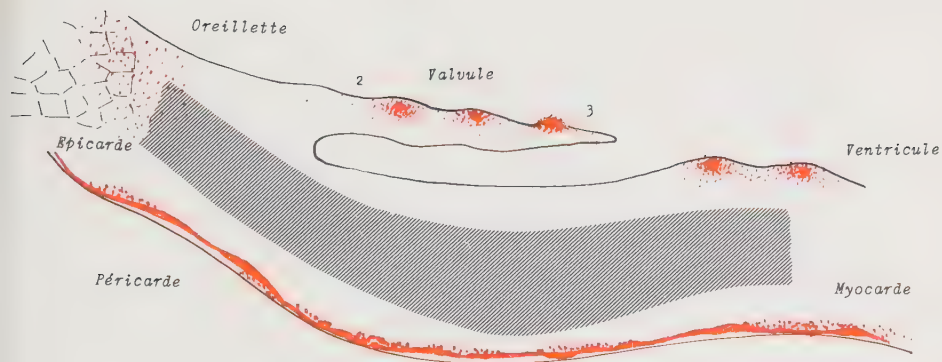
ICONOGRAPHIE

Cette iconographie a été exécutée grâce au concours de Monsieur DEVELEY pour les photos tirées en noir à partir de photos en couleurs : procédé Kodachrome (planches 4, 6, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19 et 20), et de Monsieur J. MATOSSY dont les lithographies ont été reproduites à partir de photographies en couleur (planches 2, 3, 5, 13 et 14) et de dessins de coupes (planches 1, 7, 8, 9 et 12)

Nous tenons à les remercier ici.



VALVULE MITRALE TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS
(zones rouges)



VALVULE TRICUSPIDE TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS
(zones rouges)

PLANCHE I

COEUR : Topographie des lésions.

- 1 - lésions primitives de l'endocarde
- 2 - lésion nodulaire métachromatique
- 3 - petite végétation

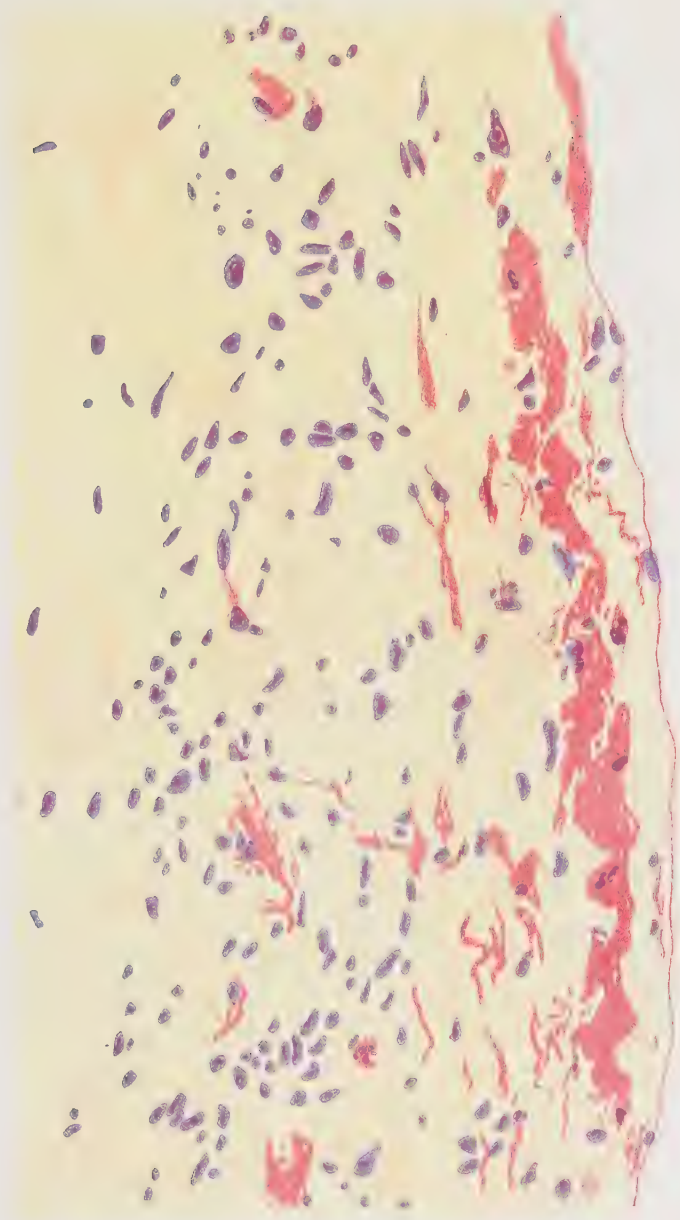


PLANCHE II

COEUR : Valvule mitrale

Lésion primitive de l'endocarde. Eosinophilie et réfringence des fibres de collagène dont l'aspect ondulé est encore conservé. Prolifération cellulaire mésenchymateuse, modérée.
(Coloration hémateïne, éosine, safran).



PLANCHE III

COEUR : Valvule tricuspide

Formation nodulaire dans laquelle les fibres de collagène ont perdu leur parallélisme pour prendre un aspect tourbillonnant; la substance fondamentale est métachromatique.

(Coloration au bleu de toluidine)

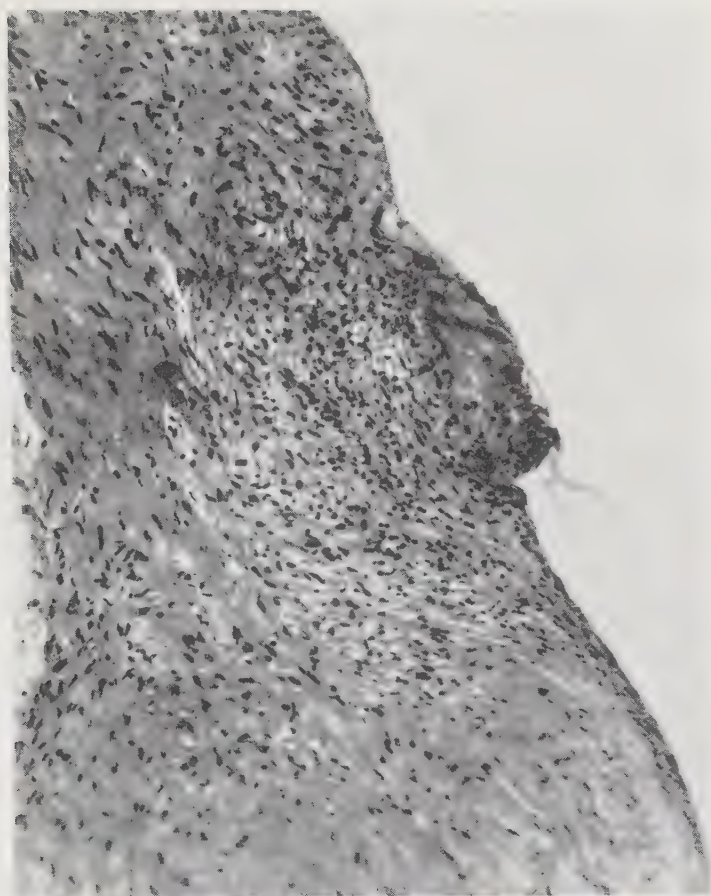


PLANCHE IV

COEUR : Valvule tricuspide

Petite végétation ulcérant l'endothélium; formée d'une nécrose éosinophile enserrant des noyaux pycnotiques, des corps hématoxiliques.

(Coloration : hématéine, éosine, safran)



PLANCHE V

Coeur : Valvule tricuspide

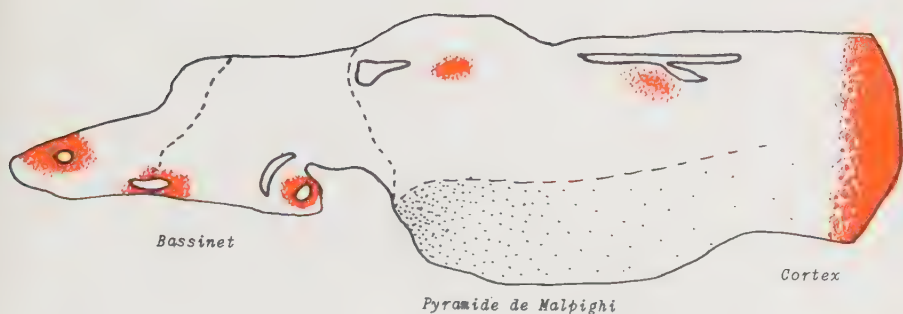
Corps hématoxiliques
(Coloration de Hotchkiss et hémteine. Immersion)



PLANCHE VI

Coeur: Péricarde

Noter l'épaississement du péricarde; la prolifération conjonctivo-vasculaire en profondeur, le dépôt superficiel : magma fibrineux et nécrotique où sont enserrés de noyaux pycnotiques et des corps hématoxiliques.



REIN TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS (zones rouges)

PLANCHE VII

Topographie des lésions vasculaires

Les lésions prédominent dans la zone sous-capsulaire elles siègent de plus au niveau de quelques rameaux vasculaires plus profonds, enfin au niveau des artères qui irriguent les calices et le bassinnet.

TOPOGRAPHIE DU REIN

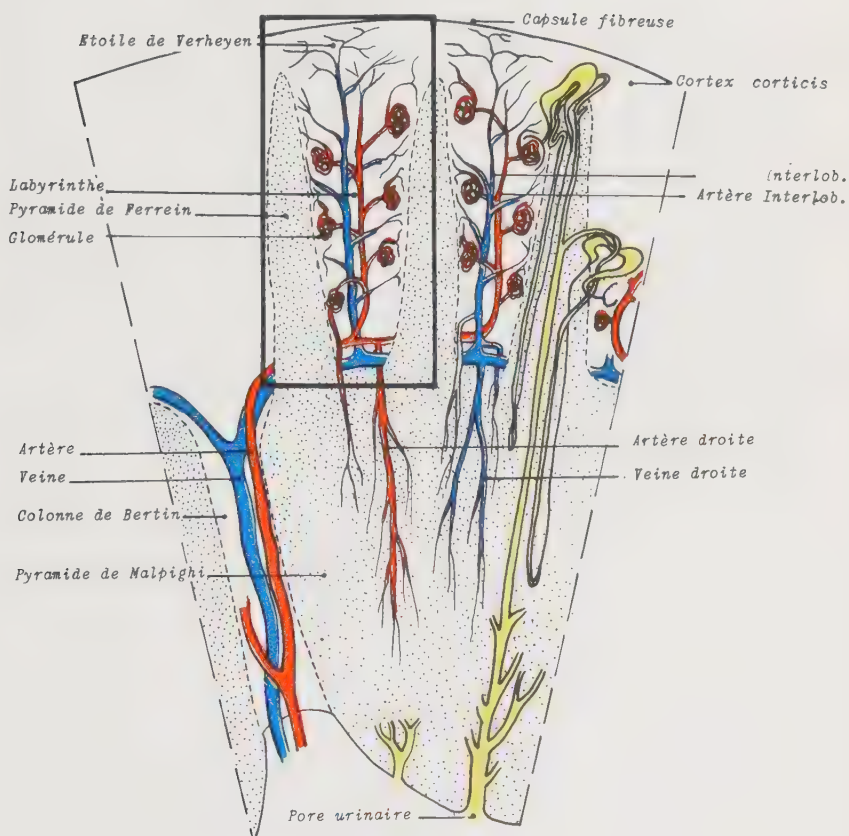


PLANCHE VIII

Topographie du rein

D'après BEAUDRIMONT

Manuel "THEORIQUE ET PRATIQUE d'HISTOLOGIE"

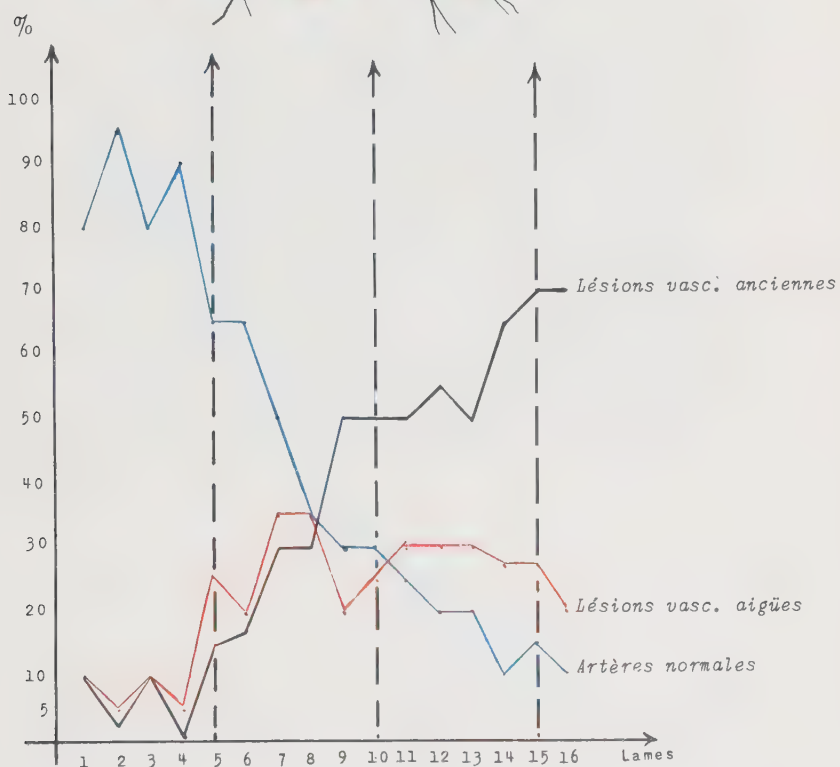
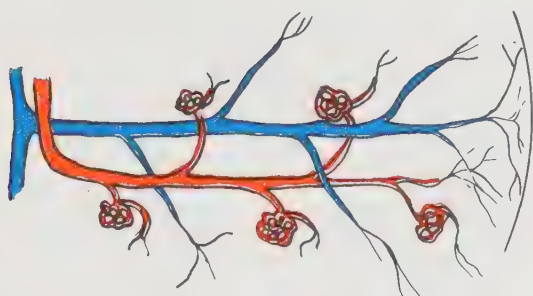
PLANCHE IX

TYPE ET POURCENTAGE DES LÉSIONS

SUIVANT LA TOPOGRAPHIE

L'étude de coupes faites en série depuis la base des pyramides de Malpighi jusqu'à la capsule permet de se rendre compte que les lésions les plus anciennes prédominent dans la zone la plus superficielle du cortex, que les lésions récentes sont situées plus en profondeur, que la zone profonde correspondant aux artères arquées est, relativement intacte.

TYPES ET POURCENTAGE DES LÉSIONS SUIVANT LA TOPOGRAPHIE



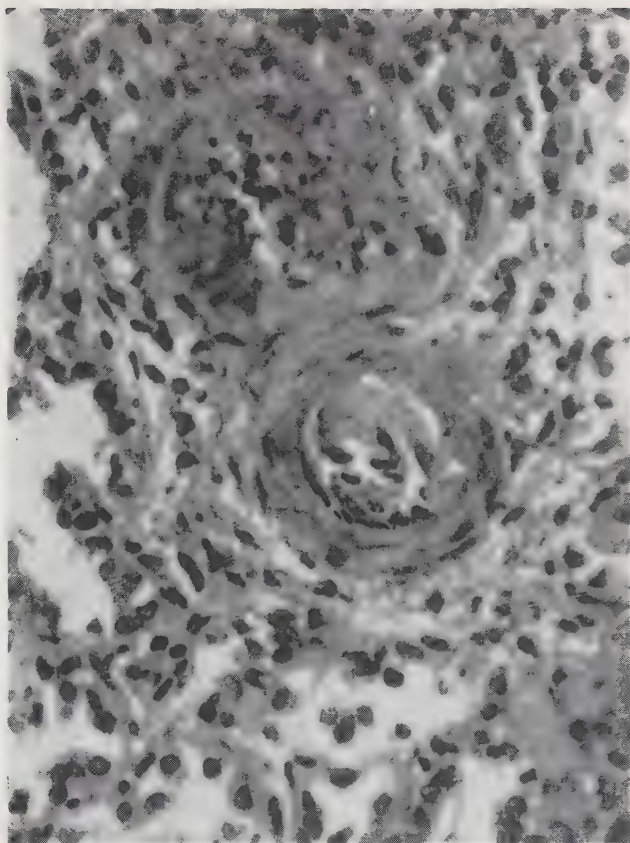


PLANCHE X

Rein : lésion artérielle

Atteinte des fibres élastiques ; comblement de la lumière vasculaire par un magma où sont dispersés des noyaux plus ou moins pycnotiques.

(coloration:orcéine, hémateine)



PLANCHE XI

Rein: lésions artérielles

Les lésions sont localisées laissant des intervalles où la paroi vasculaire est intacte.
Les lésions prédominent au niveau d'embranchements.

PLANCHE XII

REIN : évolution des lésions vasculaires

Croquis d'après des coupes de rein colorées au Hotchkiss. (immersion)

I- Lésion primitive

Petite artère branche de division d'une artère interlobulaire.

Dépôt d'une substance se colorant en rouge foncé par la réaction de Hotchkiss, dans la région interne de l'intima. Cette substance disloque la vitrée et fait saillie dans la lumière vasculaire. On distingue de volumineux noyaux en bordure de ce dépôt. Le reste de la paroi vasculaire est normal.

II- Lésions plus importantes

Le dépôt de substance éosinophile est plus diffus. Il encombre presque complètement la lumière du vaisseau, on ne discerne la vitrée que sur une très petite partie de la paroi.

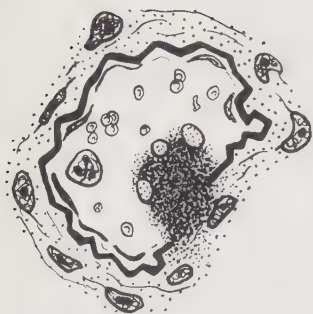
III- Lésions plus évoluées

Bien que la paroi soit en partie altérée par un dépôt de substance fibrinoïde, la réaction conjonctive s'amorce dans la masse qui obstrue la lumière vasculaire.

IV- Lésions anciennes

Elles sont caractérisées par l'apparition d'un tissu conjonctif où l'on peut reconnaître des fibres de collagène colorables par le safran, plusieurs canaux bordés par un endothélium donnant à ces vaisseaux l'aspect d'artères perméabilisées. La vitrée est fragmentée. Tout caractère aigu a disparu.

REIN
EVOLUTION DES LESIONS VASCULAIRES



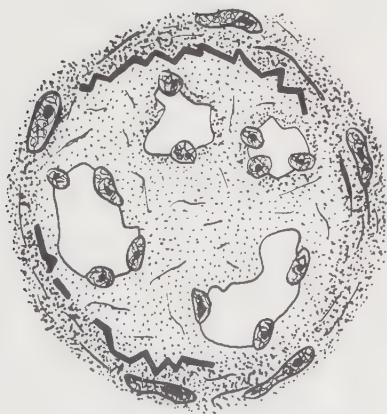
I



III



II



IV



PLANCHE XIII

Rein : lésion glomérulaire

Nécrose éosinophile réfringente parcellaire
d'anses du flocculus, ne s'accompagnant pas de
modification des éléments cellulaires ni, d'un
épaississement de la capsule de Bowman.

(hémateine, éosine, safran)

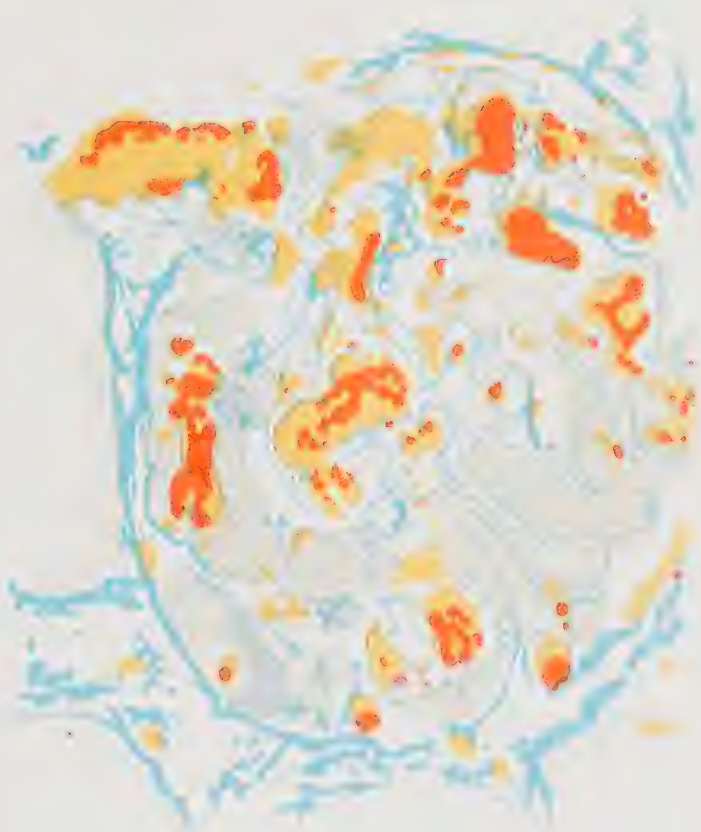


PLANCHE XIV

Rein : lésion glomérulaire

Nécrose éosinophile comblant la lumière des Anses du Flocculus, parfois sous-endothéliale sans qu'il y aie un épaissement de la membrane basale. Atteinte de l'artériole afférente.

(coloration de Mallory-orange G)

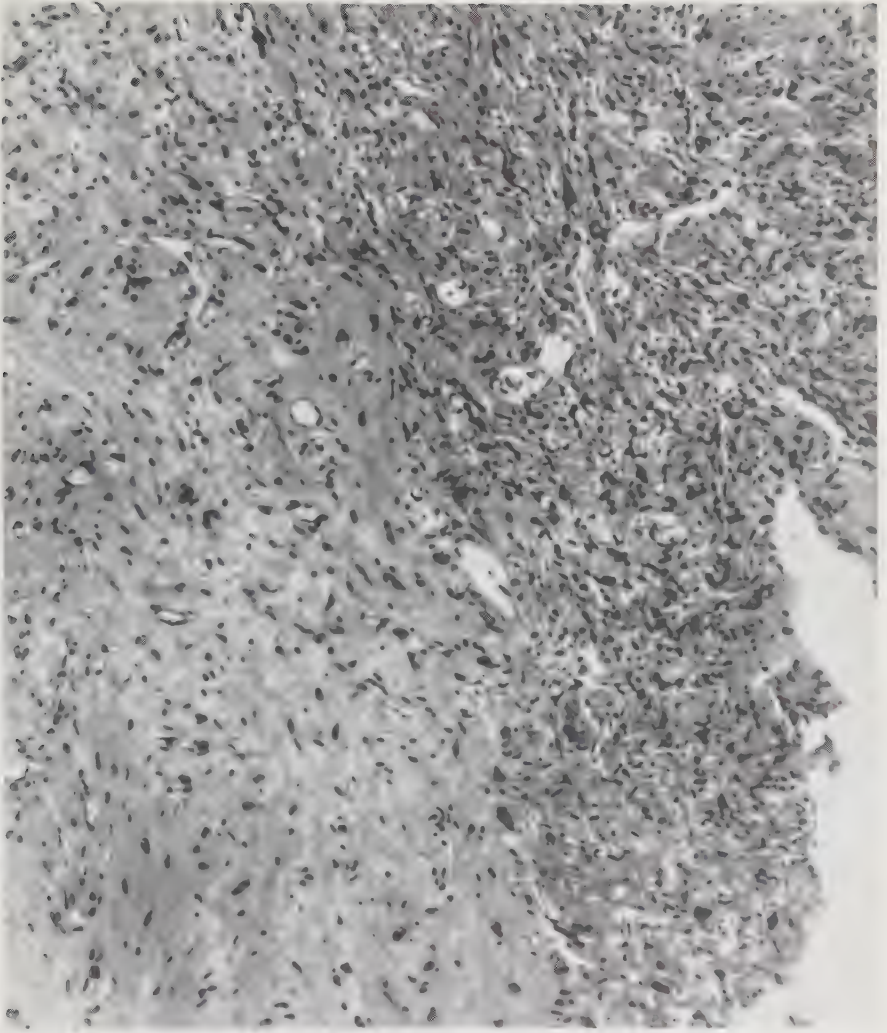


PLANCHE XV

PLEVRE

(coloration : hématéine, éosine, safran)

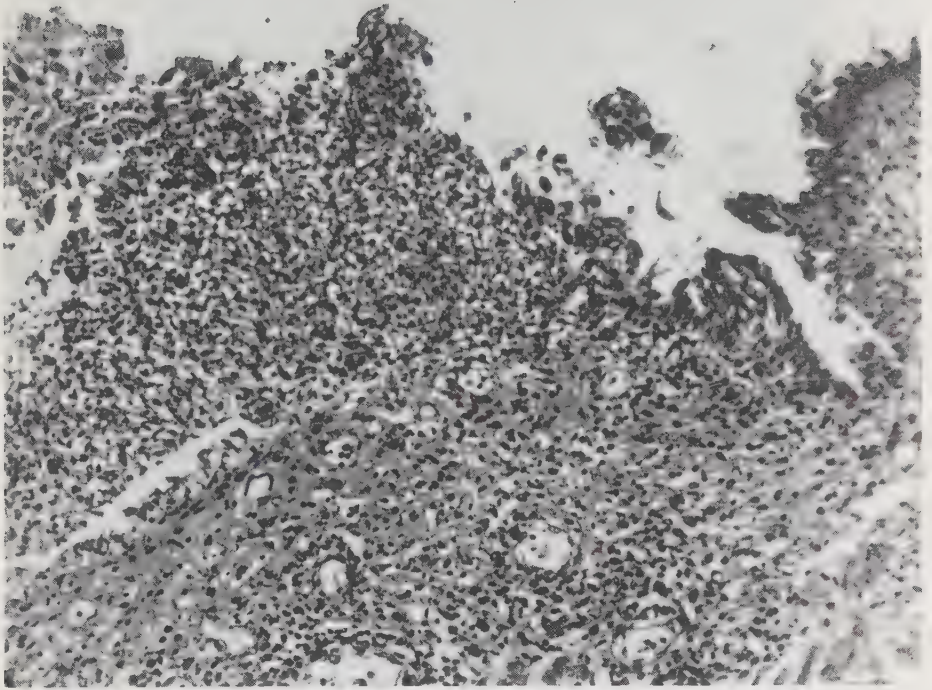


PLANCHE XVI

OESOPHAGE

(coloration : hémateïne, éosine, safran)



PLANCHE XVII

ILEON

(coloration de Hotchkiss)

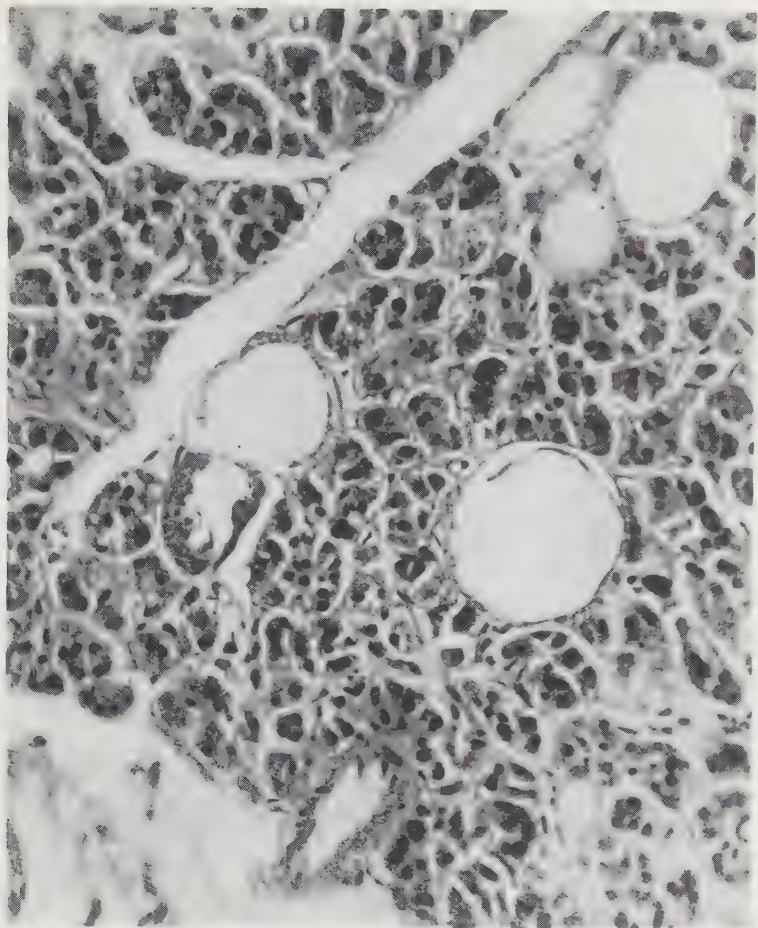


PLANCHE XVIII

PANCREAS

Formations arrondies, à parois plus ou moins épaisses fortement éosinophiles et réfringentes.

(coloration de Hotchkiss, hématéine)

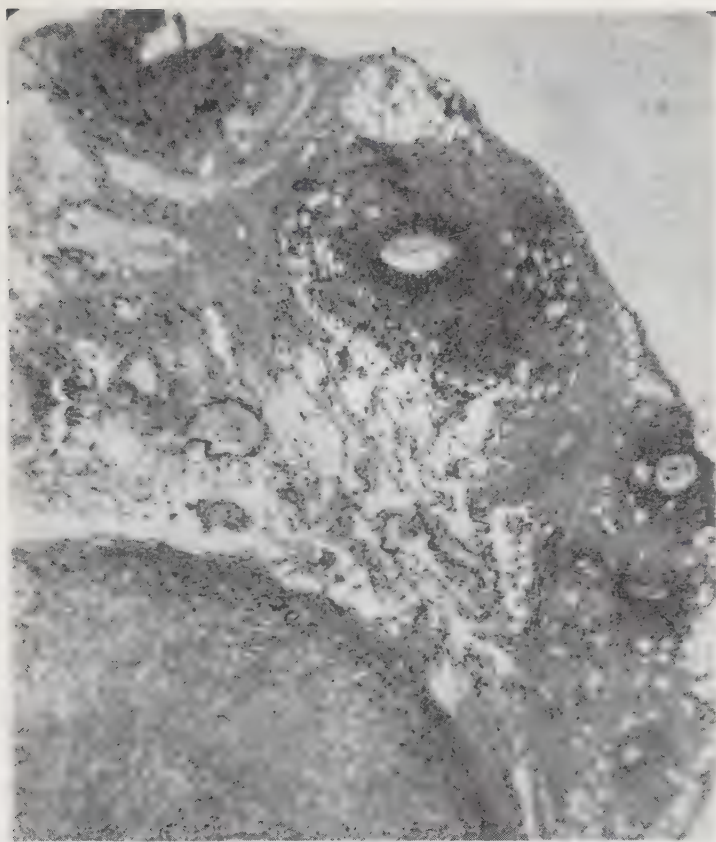


PLANCHE XIX

SURRENALE : lésions artérielles

Les artères du tissu cellulo-adipeux qui entoure la surrénale sont atteintes avec une grande fréquence. Les lésions sont de type aigu.

(hémateine-éosine safran)

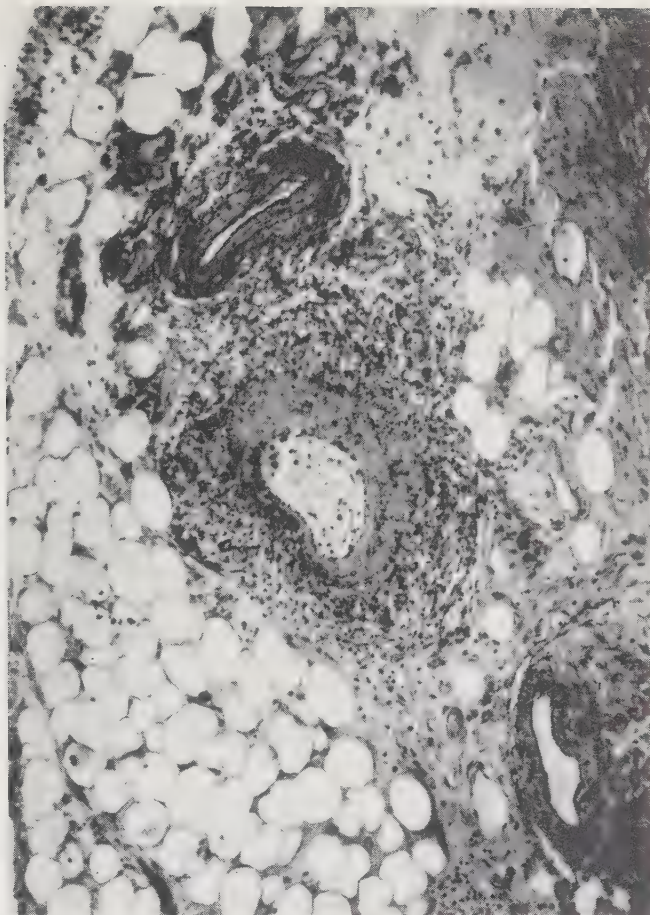


PLANCHE XX

SURRENALE : lésion artérielle

L'artère atteinte présente une paroi transformée en un anneau les fibres élastiques ne sont plus colorables, l'infiltrat peri-adventitial est important.

(coloration orcéine, hémateine)

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALLEN The Kidney Medical and Surgical Disease. Ed. Grune & Stratton 1951.
- 2 ALTSHULER Ch., ANGEVINE D M : Histochemical Studies on the Pathogenesis of Fibrinoid. *Am. J. Path.* 25: 1949
- 3 BAEHR G, KLEMPERER P, SCHIFFRIN A : Diffuse disease of Peripheral Circulation Usually Associated With Lupus Erythematosus and Endocarditis. *Tr. A. Am. Physicians* 50: 139-155, 1935.
- 4 BANKS Is There a Common Denominator in Scleroderma, Dermato-miositis, Lupus Erythematosus, Libman-Sachs and P.A.N. *New England J. of Med.*; 1941, 225-443.
- 5 BASSET, LACRONIQUE : Signes Biologiques du LED. *Sem. des Hôp. de Paris*. 70= 349.353.1955
- 6 BELOTE-RATNER. The So-called Libman Sachs Syndrome its Relation To Dermatology. *Arch. Derm. & Syph.* 1936-33
- 7 CASENAVE Lupus Erythémateux. *Ann. des Mal. de la Peau* 1850-51, 3, 297-299
- 8 CHRISTIAN Long Fever with Inflammatory Changes in serous & Synovials membranes & eventual Glomerulo-nephritis. A Clinical Syndrome of Unknown Etiology. *M. Clin. North-America*. 1935; 18:1023
- 9 COSTE-PIGUET- Lupus Erythémateux subaigu disséminé à forme Articulaire. *Bull. et Mém. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris*. 69 -pp 132 -143. 1953
- 10 COSTE-PIGUET-LACRONIQUE-FRANCON : Lupus Erythémateux disséminés à forme polyarthritique confirmés par la présence de cellules de Hargraves. *Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 70. pp. 177-203. 1954.
- 11 COSTE-TURIAF-BLANCHON. Lupus Erythémateux à Forme Polyarthritique. *Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 69. pp 143-150, 1953.
- 12 COTTENOT Contribution à l'étude de la physiologie normale et pathologie du Mastocyte et de la substance fondamentale du tissu conjonctif. *Thèse Paris* 1954.
- 13 DE BRUX Constitution Histochimique de la Substance Fondamentale et Maladies dites du Collagène. *Presse Médicale* 1951 pp 627-630
- 14 DENZER-BLUMENTHAL-Acute Lupus Erythematosus Disseminatus. *Am. J. Dis. Child.* 53-pp 525-540-1937
- 15 DELARUE-MIGNOT-PAYEN-ROUSSEL- Les Lésions Dégénératives des Tissus Tendineux et Aponévrotiques. *Presse Médicale* 30. 1955
- 16 DUBOIS Systemic Lupus Erythematosus: Recent Advances inits Diagnosis & Therapeutic. *Annals of Int. Med.* 45; 1956
- 17 ELLIS-BUNDICK. Lésions Cutanées du L.E.D. *Arch. of Derm. and Syph.* Sept. 1954
- 18 FOLDES Acute Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Clin. Path.* 16. pp 160-173. 1946

- 19 FRIEDBERG-GROSS. Non Bactérial Endocarditis. Classification and General Description. *Arch. Internal Med.* 58; pp 620. 1936
- 20 FRIEDBERG-GROSS-WALLACH. Non Bacterial Thrombotic Endocarditis Associated with Prolonged Fever, Arthritis, Inflammation of Serous Membranes and Widespread Vascular lesions. *Arch.Int. Med.* 58. pp 662 1936
- 21 GARCIN Considérations Générales sur les Maladies du Collagène. XX^e Réunion neurologique internationale Paris 1955. *Société Française de Neurologie. Rapport* pp 3-13
- 22 GINZLER-FOX. Disseminated Lupus Erythematosus : A Cutaneous Manifestation of a Systemic Disease (Libman-Sachs) Report a case. *Arch. Int. Med.* 65. pp 26-50. 1940
- 22a GITLOW-GOLDMARK: *Ann. Int. Med.* 13: 1046. 1939
- 23 GOEKERMAN L.E. as a Systemic Disease. *J.A.M.A.* 80. 542. 1923
- 24 GOEKERMAN-MONTGOMERY- An Evaluation of Histopathologic Examination. *Arch. Derm. and Syph.* 25:304. 1932
- 25 GROSS The Heart in Atypical Verrucous Endocarditis (Libman-Sachs)- Contributions to the Medical Sciences in Honor of Dr. E. m; Libman by his pupils, friends, and Coll..N.Y.: *The Intern. Press* 1932, Vol. 2. pp 327-550
- 26 GROSS The Cardiac Lesions in Libman-Sachs Disease with a Consideration of its Relationship to Acute Diffuse L.E.; *Am. J. Path.* 16: 375. 1940
- 27 GUEFT-LAUFER - Further Cytochemical Studies in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. of Path.* 57 pp 201-226 1954
- 28 HABIB Sur les Aspects de la Peri-artérite Noueuse. *Annales de Médecine.* 56. 1955
- 29 HABIB Rapports entre la Periartérite Noueuse, les autres Artérites Nodulaires et les Maladies du Collagène. *Annales de Médecine.* 58. 1955
- 30 HAMBURGER GODET-JOLY-PEAN- Les Néphrites Malignes avec Lupus Erythémateux Aigu. *Journal Urol. Paris* 56-pp 261-276 1950
- 31 HARGRAVES-RICHMOND-MORTON: Presentation of Two Bone Marrow Elements: The Tart Cell and the "L.E." (*Cell. Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 23:25-28. 1948
- 32 HARVEY-SCHULMAN-TUMULTY-CONLEY-SCHOENRICH- Systemic Lupus Erythematosus. (139 cases) *Medicine.* 33 pp 291-347 1954
- 33 HASERICK-BORTZ. A new Diagnostic Test for Acute Lupus Erythematosus. *Cleveland Clin. Quart.* 16. pp 158. 1949
- 34 HASERICK-BORTZ- Normal Bone Marrow Inclusion Phenomenon Induced by Lupus Erythematosus Plasma. *J. Inves. Der.* 13; 47-49 1949
- 35 HASERICK-LEWIS-BORTZ- Blood Factor in Acute Lupus Erythematosus Determination of Gamma Globulin as Specific Plasma Fraction. *Am. J. M. SC.* 219. 660. 1950
- 36 HASERICK- Plasma L.E. Test in Systemic Lupus Erythematosus. *J.A.M.A.* 146: 16. 1951

- 37 JARCHO Lupus Erythematosus Associated with Visceral Vascular Lesions : A series of Autopsied Cases. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 59 : 262-273. 1936
- 38 KAPOSI in BESNIER et DOYON. Traité des Maladies de la Peau. 1891
- 39 KAISER-IRVING. The Specificity of Periarterial Fibrosis of the Spleen in Disseminated Lupus Erythematosus. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 71. 1942
- 40 KEIL The so-called Libman-Sachs Syndrome. *Arch. Derm. and Syph.* 34 : 124. 1936
- 41 KEIL Relation between "Systemic Lupus Erythematosus" and a peculiar Form of Thrombocytopenic Purpura. *Brit. J. Derm.* 49:221. 1937
- 42 KIERLAND-MONTGOMERY-STICKNEY-KEITH-SLOCUMB-O'LEARY. Symposium on Lupus Erythematosus. *Proc. Staff Meet. Mayo. Clin.* 15: 675-688. 1940
- 43 KLEMPERER-POLLACK-BAEHR. Pathology of Lupus Erythematosus. *Arch. Path.* 32: 569-631. 1941
- 44 KLEMPERER P. Diseases of the Collagen System. *Bull. New York Acad. Med.* 23:581-588. 1947
- 45 KLEMPERER P. The Pathogenesis of Lupus Erythematosus and allied Conditions. *Ann. of Int. Med.* 28:1-II. 1948
- 46 KLEMPERER-GUEFT-LEE. Nucleic Acid Depolymerisation in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Mt. Sinai Hosp.* 16:61. 1949
- 47 KLEMPERER-GUEFT-LEE-LEUCHTEMBERGER, POLLISTER. Cytological Changes in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Path.* 49: 503. 1950
- 48 KLEMPERER P. Concept of Collagen Diseases. *Am. J. Path.* 26: 505 1950
- 49 KLEMPERER P. Changing Patterns in the Definition of Acute Lupus Erythematosus. *J. Mt. Sinai Hosp.* 17: 793 - 798. 1951
- 50 KLEMPERER P. La Pathologie du Lupus Erythemateux Généralisé. *Arch. Belges de Derm. et Syph.* 7: 241-257. 1952
- 51 KLINGE Der Rheumatismus. *Ergn. d. Allg. Path. u. path. Anat.* 27: I 1933
- 52 KURNICK-SCHWARTZ-PARISER-LEE-IRVINE. The role of Desoxyribonuclease and a nuclease inhibitor from Leucocytes in the L.E. Cell Phenomenon. *J. Clin. Invest.* 31 : 645. 1952
- 53 KURNICK-PARISER-SCHWARTZ-LEE-IRVINE. Studies on Desoxyribonuclease in Systemic Lupus Erythematosus: Non Participation of Serum Desoxyribonuclease in the L.E. Phenomenon. *J. Clin. Invest.* 31: 1036-1041. 1952
- 54 KURNICK-PARISER-SCHWARTZ-LEE. A Specific Inhibitor for Human Desoxyribonuclease and an Inhibitor of The Lupus Erythematosus Cell Phenomenon from Leucocytes. *J. Clin. Invest.* 32: 193-201. 1953
- 55 LIAN-SIGUIER-DUPERRAT-SARRAZIN. Les Lupo-erythemato-viscériles malignes. *Sem. des Hôp. Paris* 23: 1905-1922. 1947

- 56 LIAN-SIGUIER-DUPERRAT-LONJUMEAU-LEMENAGER- Lupo-Erythemato-viscerite Maligne, avec Myosite, Insuffisance cardiaque Terminale. Etude Anatomo-Clinique. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris* 66:467-475. 1950
- 57 LIBMAN-SACHS. A Hitherto Undescribed Form of Valvular and Mural Endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 33: 701 - 737 1924
- 58 LIBMAN E. Some Aspects of "Libman-Sachs Disease". *J. Mt. Sinai Hosp.* 9: 621-629. 1942
- 59 LIEVRE-HUBAULT. Les maladies dites du Collagène. *Sem. des Hôp. Paris.* 1953 (6 Janvier)
- 60 LISON L. Histochimie et Cytochimie Animale. (Gauthier-Villars éditeur. Paris 1953
- 61 MIESCHER-FAUCONNET-BERAUD. Immuno-Nucléo-Phagocytose Expérimentale et Phénomène L.E. *Experimental Med. and Surg.* 2: 173-179. 1953
62. MIESCHER-FAUCONNET. L'absorption du Facteur LE par des noyaux Cellulaires Isolés. *Experientia.* 10:252. 1954
- 63 MIESCHER P. Mise en Evidence du Facteur LE par la Réaction de Consommation d'Anti-Globuline. *Vox Sanguinis* 5.1955
- 64 MONTGOMERY H. Pathology of Lupus Erythematosus. *J. of Inv. est. Derm.* 2: 343. 1939
- 65 MONTGOMERY-Mac GREIGHT. Disseminated Lupus Erythematosus. *Arch. Dermat. and Syph.* 60: 356. 1949
- 66 MUSSINI-MONTEPELLIER- STREIT. Anatomie Pathologique du Lupus Erythémateux. *Algérie Médicale* 58: 508. 1954
- 68 O'LEARY-BRUNSTING-BAGGENSTOSS-HARGRAVES-ZIMMER-MICHELSON. Symposium on systemic Lupus Erythematosus. *Proceeding of the Staff Meetings of the Mayo Clinic.* 27= 409-435. 1952
- 69 OSLER *TR. A. AM. Physicians.* 18: 599-624. 1903
- 70 PIGUET Le Lupus Erythémateux disséminé (Etude Clinique et Thérapeutique). *Sem. des Hôp. de Paris.* 70: 327-336 1955
- 71 POLICARD Position Actuelle du Problème de la Substance Fondamentale Conjonctive. *Presse Médicale* 16: 343-345 1954
- 72 PRUNIERAS Histologie des Manifestations Cutanées du Lupus Erythémateux Systématisé. *Presse Médicale* 64: 772-777. 1956
- 73 RAKOV-TAYLOR. Acute Disseminated Lupus Erythematosus Without Cutaneous Manifestations and With Heretofore Undescribed Pulmonary Lesions. *Arch. Int. Med.* 70:88-100 1942
- 74 REIFENSTEIN E.C.-REIFENSTEIN EC JR- REIFENSTEIN GH- Variable Symptom Complex of Indetermined Etiology with Fatal Termination, including Conditions described as Visceral Erythema Group (Osler) Disseminated Lupus Erythematosus, Atypical Verrucous Endocarditis. (Libman-Sachs) Fever of Unknown Origin (Christian) and Diffuse Peripheral Vascular Disease (Baehr and others) *Arch. Int. Med.* 63:553-574. 1939

- 75 ROHN-BOND. Some Supravital Observations on the "L.E." Phenomenon. *Am. J. Med.* 12: 422-432. 1952
- 76 RICH Hypersensitivity in Disease with Special Reference to PAN, Rheumatic Fever, Disseminated Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis. *The Harvey Lectures Series XLII* 1947
- 77 ROBINEAUX-BUFFE-KOURILSKY. Recherches sur la Formation de la Cellule de Hargraves. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 91: 109. 1956
- 78 SARRAZIN La Lupo-Erythémato-Viscérite Maligne. *Thèse Paris* 1949
- 79 TEILUM Hyperglobulinémie, Periarterial Fibrosis of the Spleen and the wire-loop lesion in Disseminated Lupus Erythematosus in Relation to Allergic Pathogenesis. *Am. J. Path.* 24:409-423. 1948
- 80 TUMULTY-HARVEY. Clinical Course of Disseminated Lupus Erythematosus, evolution of Osler's contributions. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 85:47-73. 1949
- 81 WATRIN-DUPERRAT-BEURY- Résumés 8^e Congrès Derm. et Syph. de Langue Française. *Nancy* 1953.

